



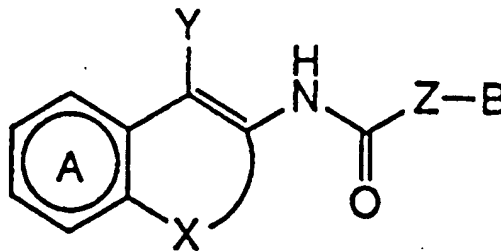
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO96/38445 (43) 国際公開日 1996年12月5日(05.12.96)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01429 (22) 国際出願日 1996年5月28日(28.05.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/158475 1995年5月31日(31.05.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村岡正実(MURAOKA, Masami)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市向丘1-1-10 Osaka, (JP) 庵谷勝久(ORIYA, Katsuhisa)[JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区東三国3-9-21-1202 Osaka, (JP) 大橋尚仁(OHASHI, Naohito)[JP/JP] 〒569-11 大阪府高槻市高見台6-5 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

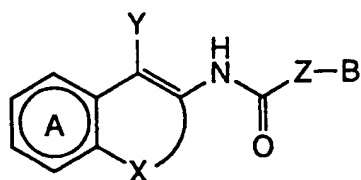
(54) Title: NOVEL NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES**(54) 発明の名称** 新規ナフチリジン誘導体**(57) Abstract**

Naphthyridine derivatives represented by general formula (1) and acid-addition salts thereof, having the activity of inhibiting acyl CoA: cholesterol acyltransferases, and useful for preventing and treating hyperlipemia, arteriosclerosis and related diseases. In said formula, ring A represents an optionally substituted pyridine ring; X represents -NR²-CO-; R² represents hydrogen, alkyl, substituted alkyl, etc.; Z represents a bond, -NH-, C₁-C₂ alkylene, or -CH=CH-; Y represents alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, etc.; and B represents alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, etc.

**(1)**

(57) 要約

アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害活性を有し、高脂血症、動脈硬化症およびその関連疾患の予防、治療薬として有用な式



(1)

〔式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環、Xは $-N(R^2)-CO-$ (R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基等)、Zは結合手、 $-NH-$ 、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または $-CH=CH-$ 、Yはアルキル基、置換アルキル基、芳香族基または置換芳香族基等、Bはアルキル基、置換アルキル基、芳香族基、または置換芳香族基等を表す〕で示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	IE	アイルランド	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BF	ブルキナ・ファソ	IG	ギニア	MC	モナコ	SL	シエラレオネ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GU	グアドループ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KR	韓国	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン			NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	中国			NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

- 1 -

明 細 書

新規ナフチリジン誘導体

5 技術分野

本発明は、アシルーC o A.: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用なナフチリジン誘導体またはその酸付加塩及びそれらの用途に関する。

背景技術

- 10 先進国における死因の上位を占める脳卒中等の脳血管障害、心筋梗塞などは、いずれも動脈硬化を基礎疾患として発症する。疫学調査の結果から、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、同疾患の予防・治療には、現在主に血中コレステロールを低下させる抗高脂血症薬が用いられているが、効果の点で決定的なものはない。近年、動脈硬化症の病巣においてマク
15 ロファージ由来の細胞がコレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に蓄積し、泡沫化していることが観察され、病変の進展に深くかかわっていることが明らかとなって来た (Arteriosclerosis 10, 164~177, 1990)。また、動脈硬化病変部位の血管壁のA C A T活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている (Biochem. Biophys. Acta 617, 458-
20 471, 1980)。従って、コレステロールのエステル化酵素であるA C A Tの阻害剤は、マクロファージの泡沫化を抑制し、病変部位でのコレステロールエステルの蓄積を抑制することにより、動脈硬化病変の形成あるいは進展を抑制することができる。

- 一方、食物中のコレステロールは腸上皮細胞において遊離の型で吸収された
25 後、A C A Tによりエステル化されカイロミクロンの形で血液中に放出される。従って、A C A Tの阻害剤は、食物中コレステロールの腸管吸収を抑制し、さら

- 2 -

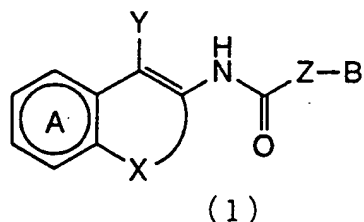
に腸管へ放出されたコレステロールの再吸収をも抑制し、血中コレステロールを低下させる (J. Lipid. Research, 34, 279-294, 1993)。

公開特許公報平成3年第181465号、公開特許公報平成3年第223254号および公表特許公報平成6年第501025号は、A C A T阻害活性のある或る種のキノリン誘導体を、公開特許公報平成5年第32666号は、A C A T阻害活性のある或る種のチエノピリジン誘導体を開示しているが、いずれも本発明化合物とはその化学構造を異にする。

発明の開示

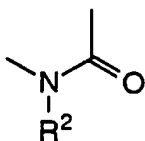
本発明の目的は、A C A T阻害活性を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用なナフチリジン誘導体を提供することである。

本発明者らは強いA C A T阻害活性を有する新規な化合物を見い出すべく鋭意検討を重ねた結果、下記一般式(1)で表される新規なナフチリジン誘導体及びその酸付加塩が所望の薬理作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。



[式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環、

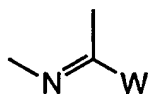
20 Xは、式



(式中、 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す) または式

25

- 3 -



[式中、Wは水素原子または式 $-OR^1$ (R^1 はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、または置換アルキニル基)を表す]で示される基、

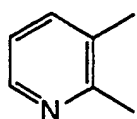
Zは結合手、 $-NH-$ 、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または $-CH=CH-$ 、

Yはアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基または置換芳香族基、

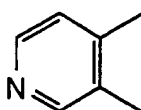
10 Bはアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す]で示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。

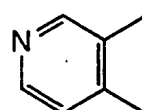
15 環Aは置換基を有していてもよいピリジン環を表し、その窒素原子は縮合環の縮合位置を除くいずれの場所にあってもよい(縮合環の橋頭原子にならない)が、下記(a)(b)(c)で表されるものが好ましい。



(a)



(b)



(c)

20 また、ピリジン環の置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。

25 本発明で言う低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1~6個のアルキル基を挙

- 4 -

げることができる。ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。上記ピリジン環の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

5 R^1 、 R^2 及び Y におけるアルキル基、または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 1 ～ 8 個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、3-ペンチル、3-ヘキシル、4-ヘプチル、4-オクチル等が挙げられる。

10 R^1 及び R^2 におけるアルケニル基、または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 2 ～ 8 個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロピニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。

15 R^1 及び R^2 におけるアルキニル基、または置換アルキニル基のアルキニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 3 ～ 8 個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。

20 B におけるアルキル基または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 1 ～ 20 個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ウンデシル、ドデシル、ヘキサデシル、2, 2-ジメチルドデシル、2-テトラデシル、n-オクタデシル等が挙げられる。

25 B におけるアルケニル基または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば 1 ～ 2 個の二重結合を有する直鎖または分枝した炭素原子数 3 ～ 20

- 5 -

個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロペニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-ペンテニル、2-オクテニル、5-ノネニル、4-ウンデセニル、5-ヘプタデセニル、3-オクタデセニル、9-オクタデセニル、2, 2-ジメチル-9-オクタデセニル、9, 12-オクタデカジエニル等が挙げられる。

シクロアルキル基または置換シクロアルキル基のシクロアルキル基部分としては、例えば炭素原子数3~7個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

10 芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1~2個含む5~6員単環式の基、窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5~6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1~4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル等が挙げられる。

置換芳香族基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノ

- 6 -

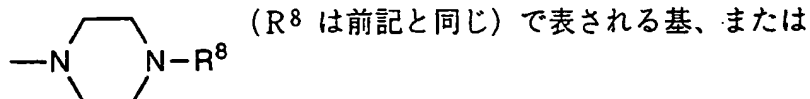
カルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチ
 オ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノ
 イルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基または式 $-D^1-E-F$ (D^1 は、
 5 結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式 $-NR^3-$ (R^3 は水素原子もしくは低級
 アルキル基)を表し、 E は不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～6の2価の
 炭化水素基もしくはフェニレン基を表し、 F は、水酸基、カルボキシ基、低級
 アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ
 基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級ア
 ルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級
 10 アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、ヘテ
 ロアリール基、式 $-NR^4R^5$ (R^4 および R^5 は互いに独立して、水素原子もし
 くは低級アルキル基を表すか、または R^4 および R^5 が互いに結合して、それらが
 結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、低級アル
 キル基、フェニル基、またはベンジル基)を1個、または酸素原子1個を含んで
 15 もよい飽和5ないし7員環の環状アミノ基を表す)、もしくは式 $-C(=O)$
 $-NR^4R^5$ (R^4 、 R^5 は前記と同じ)を表す)で示される基が挙げられる。

不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～6の2価の炭化水素基としては、例
 えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘ
 キサメチレン等のアルキレン基、プロペニレン等のアルケニレン基、プロピニレ
 20 ン等のアルキニレン基が挙げられる。

F におけるヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～3個含む5～6
 員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員環の基等が挙げら
 れ、具体的には、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピロ
 リル、1-イミダゾリル、1-(1,2,4-トリアゾリル)、2-チエニル、
 25 3-チエニル、2-フリル、3-フリル等が挙げられる。これらのヘテロアリー
 ル基は低級アルキル基で一個または同一もしくは異なって複数個置換されていて

- 7 -

もよい。NR⁴ R⁵ が形成する環状アミノ基としては、例えば4-低級アルキル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、4-ベンジル-1-ピペラジニル等の



1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、4-モルホリニル等が挙げられる。

置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、ヘテロアリール基、飽和ヘテロ環基または式-D²-E-F {D² は、酸素原子、硫黄原子もしくは式-NR³- (R³ は前記と同じ) を表し、EおよびFは前記と同じ} で示される基が挙げられる。ヘテロアリール基としては前記Fと同様のヘテロアリール基が挙げられる。飽和ヘテロ環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル等の窒素原子1個を有する5~8員環の基、窒素原子2個を有する6~8員環の基、窒素原子1個および酸素原子1個を有する6~8員環の基が挙げられる。

また置換アルキル基としては、シクロアルキル基もしくは置換シクロアルキルに置換された炭素原子1~6個のアルキル基、またはアラルキル基もしくは置換アラルキル基が挙げられる。

アラルキル基および置換アラルキル基としては前記アリール基、置換アリール

- 8 -

基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基が挙げられ、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-ナフチルメチルが挙げられる。

Yにおける好ましい基としては、例えば置換基を有していてもよいフェニル基もしくはピリジル基が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、好ましい置換基としては、例えば、フッ素、塩素等のハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基または式-D¹-E-F (D¹、EおよびFは前記と同じ)で示される基が挙げられる。Eにおける好ましい基としては、炭素原子数1～6のアルキレン鎖が挙げられ、Fにおける好ましい基としては、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、ヘテロアリアル基、式-NR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は前記と同じ)で示される基が挙げられる。具体的には、ヘテロアリアル基としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-イミダゾリル、1-(1,2,4-トリアゾリル)等が挙げられる。式-NR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は前記と同じ)としては、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペリジニル等が挙げられる。

Bにおける好ましい基としては、例えば置換基を有していてもよいフェニル基もしくはヘテロアリアル基が挙げられる。更に好ましい基としては、例えばフッ素、塩素等のハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルキルチオ基が1～3個置換したフェニル基もしくはピリジル基が挙げられる。

- 9 -

具体的には例えば2, 6-ジイソプロピルフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、2, 6-ジメチルチオ-3-ピリジル、2, 6-ジメチルチオ-4-メチル-3-ピリジル等が挙げられる。

5 Xの好ましい基としては、例えば以下の基が挙げられる。



10 R^2 における好ましい基としては、例えば水素原子、アルキル基、置換アルキル基が挙げられる。置換アルキル基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、好ましくは、フッ素、塩素等のハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、ヘテロアリール基、飽和ヘテロ環基等が挙げられる。更に好ましい置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、2-ピリジル基、3-ピリジル、4-ピリジル基等が挙げられる。

20 酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸または、例えば酢酸、シュウ酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

本発明化合物に不斉炭素原子が存在し、立体異性体が存在することがある。そのような場合、本発明化合物は各異性体の混合物や単離されたものを含む。

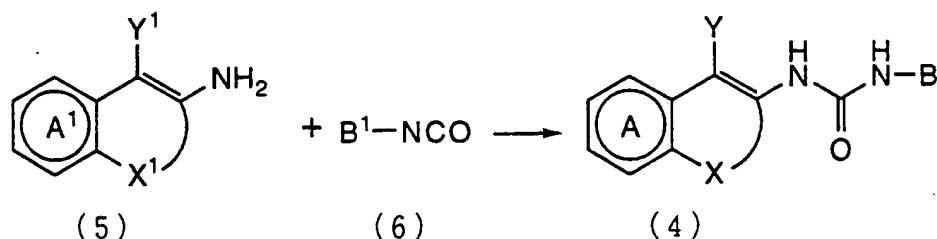
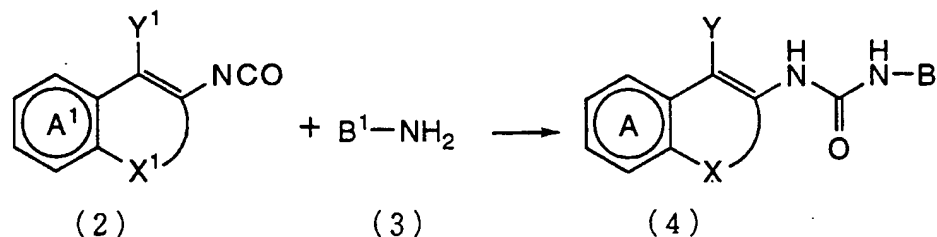
25 本発明化合物およびその酸付加塩は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってもよい。

- 10 -

前記一般式(1)で表される化合物またはその酸付加塩は、これを前記の薬剤として用いるにあたり、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。坐剤の形で直腸投与することもできる。また、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の形で経口的に投与することができる。このような投与剤形は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。

本発明化合物の投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、通常経口投与の場合成人1人当たり1～500mg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与することができる。

本発明の有効成分であるナフチリジン誘導体は以下の方法で合成することができる。一般式(1)においてZが-NH-である本発明化合物は、以下の方法で合成することができる。



(式中、環A、X、Y及びBは前記の意味を表す。環A¹は環Aと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基などの反応性基を有

- 11 -

する場合はこれらは保護されているものとする。X¹ はXと同様な基を表すが、置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Y¹ はYと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。B¹ はBと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されている)

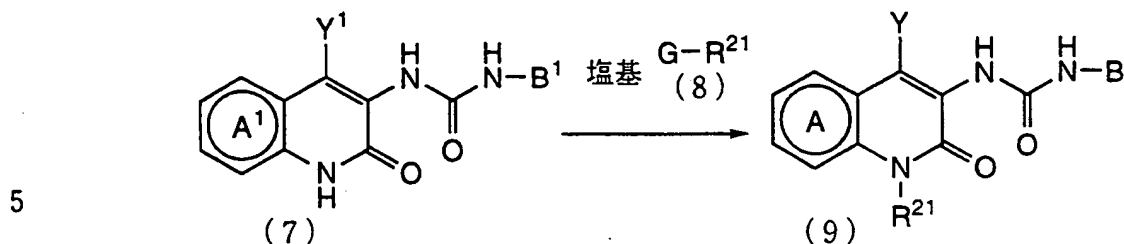
一般式(2)で表されるイソシアネート誘導体と一般式(3)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩を、通常は溶媒中で、0℃～溶媒の沸点までの温度、好ましくは室温～120℃にて反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより一般式(4)で表されるウレア誘導体を好適に得ることができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

一般式(3)で表されるアミン誘導体を酸付加塩の形で用いる場合は、必要により脱塩することにより反応を好適に進行させることができる。この場合、脱塩剤としてはトリエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等の芳香族アミン類が適当である。一方、一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩と一般式(6)で表されるイソシアネート誘導体を用いても前記と同様にしてウレア誘導体(4)を得ることができる。

アミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の一般的保護基(例えば水酸基の保護基としてはベンジル基、アセチル基等;アミノ基の保護基としてはベンジル基等)を挙げることができ、これらは通常の方法に従って導入、除去することができる(例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., JOHN WILEY &

- 12 -

SONS, INC.: New York に記載)。



(式中、環A、Y、B、環A¹、Y¹、B¹は前記の意味を表す。R²¹はR²と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されている。Gは脱離基を表す)

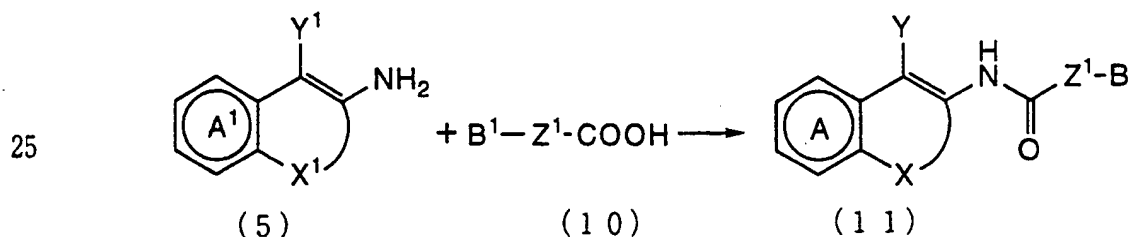
10

また、ウレア誘導体(4)の内、一般式(7)で表される誘導体は、一般式(8)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(9)で表されるウレア誘導体に導くことができる。アルキル化反応は溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いることができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が用いられる。

15

20

一般式(1)においてZが結合手、炭素原子数1または2のアルキレン基または-CH=CH-である本発明化合物は、以下の方法で合成することができる。



- 13 -

(式中、環A、Y、B、X、環A¹、Y¹、B¹、X¹は前記の意味を表す。Z¹は、結合手、炭素原子数1または2のアルキレン基または-CH=CH-を表す)

5 一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩と一般式(10)で表されるカルボン酸誘導体を溶媒中、縮合剤を用いて0℃~100℃、好ましくは0℃~60℃にて縮合させ、必要に応じて脱保護することにより一般式(11)で表わされるアミド誘導体を得ることができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、シアノリン酸ジエチル

10 (DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。また本反応は、一般式(5)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩に対して1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等の芳香族アミン類が適当である。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエー

15 テル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

また一般式(10)で表されるカルボン酸誘導体を一旦反応性誘導体に導いた後、溶媒中一般式(5)で表わされるアミン誘導体と、-10℃~120℃、好

20 ましくは0℃~60℃にて反応させることにより一般式(11)で表されるアミド誘導体を得ることもできる。(10)の反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸ブロマイド、酸無水物、メチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物などが用いられ、1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等

25 の3級アミン類、ピリジン等の芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩

- 14 -

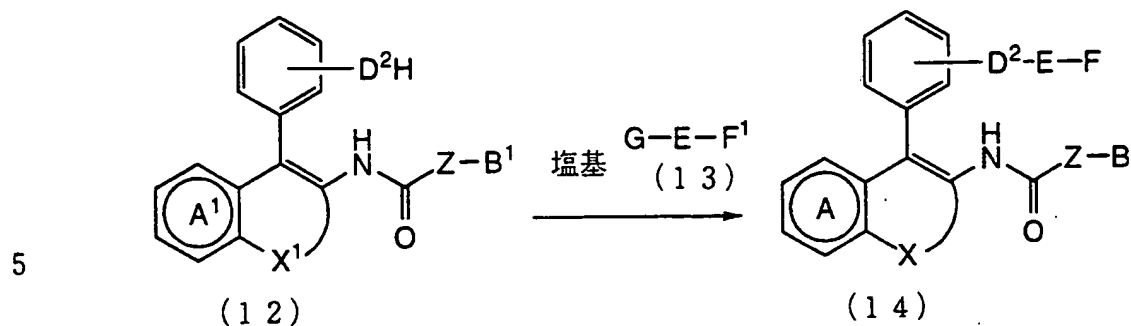
類などが用いられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。

- 5 一般式(11)で表されるアミド誘導体中 Z^1 が $-CH_2CH_2-$ である化合物は、一般式(10)で表されるアミド誘導体中 Z^1 が $-CH=CH-$ である化合物を還元することによっても得ることができる。還元は溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を0.5～5モル当量、好ましくは0.5～2モル当量用い、 $-5^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ 、好ましくは
- 10 $0^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ にて行うことができる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒が用いられる。また本還元反応は接触還元反応によっても行うことができる。例えば、溶媒中パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒として用い、常圧～5気圧の水素雰囲気下 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは室温～ $60^{\circ}C$
- 15 にて行うことができる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸等が用いられる。

このようにして得られた一般式(4)で表されるウレア誘導体及び一般式

- (11)で表されるアミド誘導体の環A、Y、XまたはBが有している置換基は必要に応じてその変換を行うことができる。例えば、低級アルキルチオ基を酸化
- 20 することにより低級アルキルスルホニル基へ変換することができ、ニトロ基を還元してアミノ基へ変換することができ、アミノ基をアルキル化することによりモノまたはジアルキル体を得ることもでき、あるいはアミノ基をアシル化することもできる。また、3-クロロプロポキシ基を3-(1-イミダゾリル)プロポキシ基に変換することもできる。このような置換基の変換反応は、有機合成化学の
- 25 分野で通常行なわれる一般的技術により実施することができる。この様な置換基の変換のひとつとして下式に示したアルキル化反応を行うこともできる。

- 15 -



(式中、環A、B、X、Z、E、F、G、D²、環A¹、B¹、X¹ は前記の意味を表す。F¹ はFと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されている)

10

一般式(12)で表される化合物を溶媒中、一般式(13)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(14)で表される化合物を得ることができる。反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等が用い

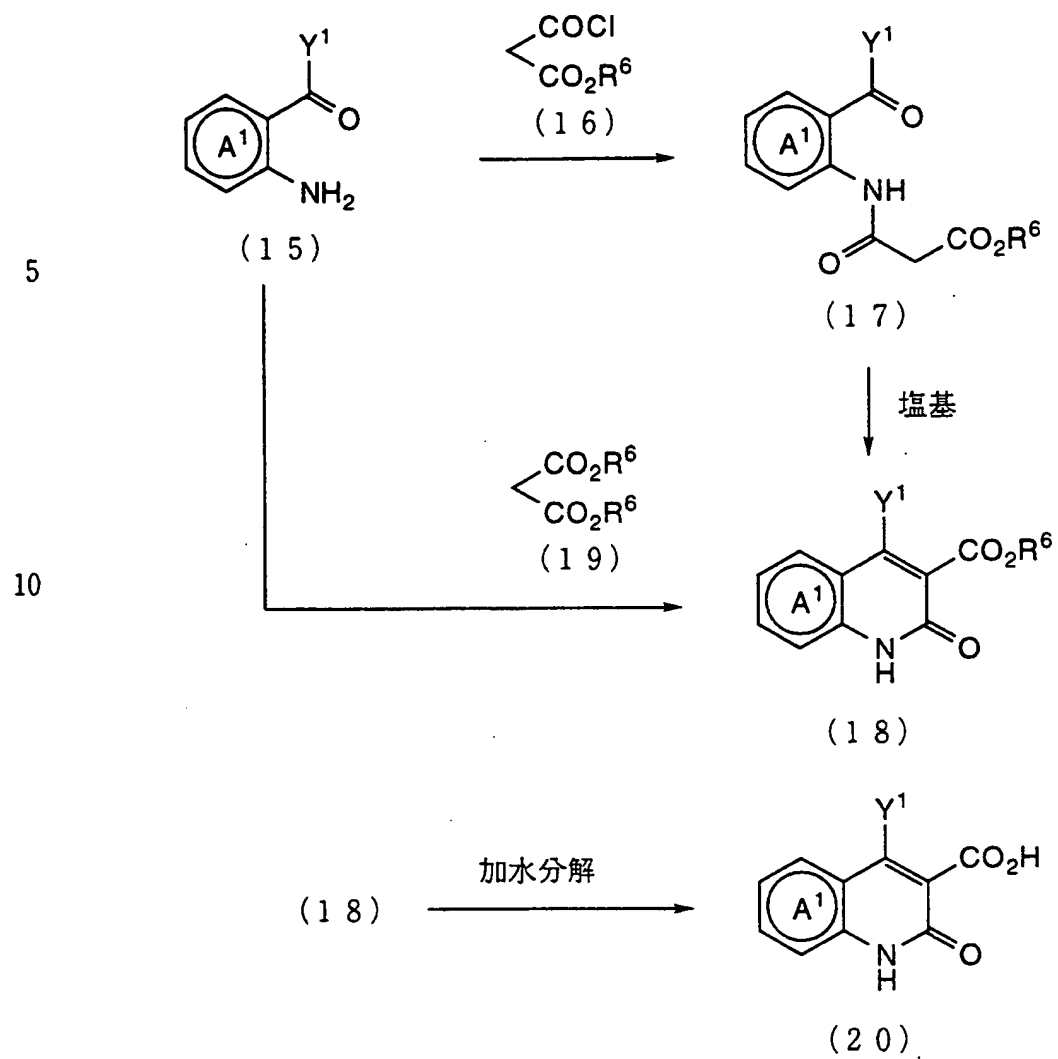
15

ことができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が用いられる。

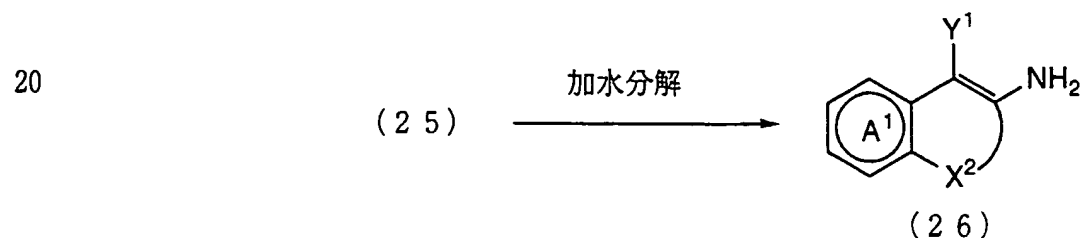
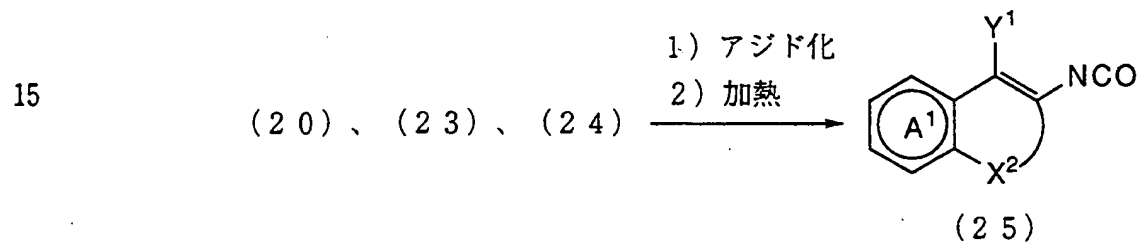
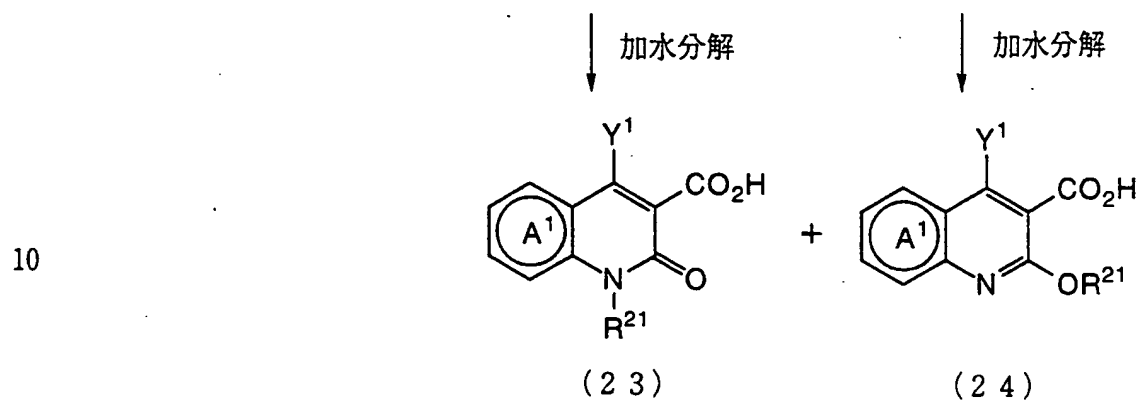
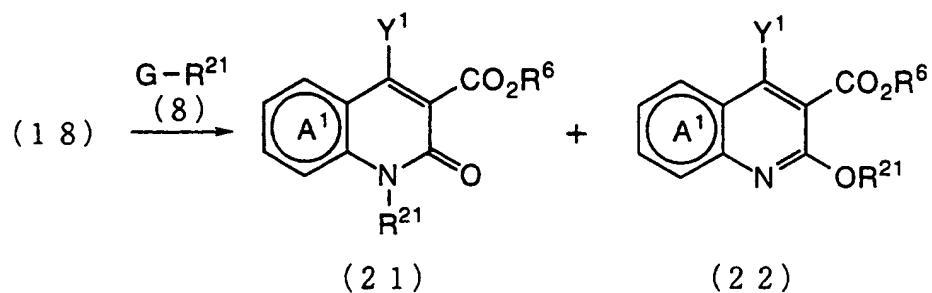
20

本発明化合物(1)またはその酸付加塩を合成するための原料化合物(2)あるいは(5)は、例えば以下に示す方法もしくはそれに準じた方法で合成することができる。

- 16 -



- 17 -



(式中、環A¹、Y¹、R²¹、Gは前記の意味を表す。R⁶は低級アルキル基を表し、X²は-NH-CO-、-NR²¹-CO-、-N=C(OR²¹)-を表す)

一般式(15)で表される原料化合物は、文献記載の方法(例えば、J. Heterocyclic Chem., 26, 105~112, 1989)もしくはそれに準じた方法で合成する

- 18 -

ことができる。R⁶ で表わされる低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素原子数1～4のものが適している。

一般式(15)で表されるアミノケトン誘導体を溶媒中、-20℃～150℃、好ましくは0℃～120℃にて塩基の存在下一般式(16)で表される酸クロライドと反応させることにより一般式(17)で表されるアミド誘導体に導くことができる。溶媒としてはエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ピリジン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が用いられる。得られたアミド誘導体(17)を、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃～200℃、好ましくは室温～170℃にて、0.1～3モル当量、好ましくは0.1～2モル当量の塩基を用いて閉環することにより化合物(18)を得ることができる。塩基としては、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ピペリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を用いることができる。また、化合物(18)は、化合物(15)と一般式(19)で表されるマロン酸ジエステル誘導体とを通常無溶媒で、ピペリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、ピリジン、DBN、DBU、DABCO等のアミン類、またはフッ化カリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等の存在下60～200℃にて加熱することによっても得ることができる。

一方、化合物(18)を溶媒中0℃～150℃、好ましくは室温～100℃にて塩基の存在下、一般式(8)で表されるアルキル化剤と反応させることにより、N-アルキル体(21)および/またはO-アルキル体(22)を得ること

- 19 -

ができる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いることができ、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が用いられる。本反応では通常化合物(21)と化合物(22)の混合物が生成するが、両者は再結晶あるいはクロマトグラフィーによりそれぞれ分離することができる。また、化合物(18)の種類、溶媒の種類、塩基の種類、反応温度等を選択することによって化合物(21)を優先的に得ることもできる。

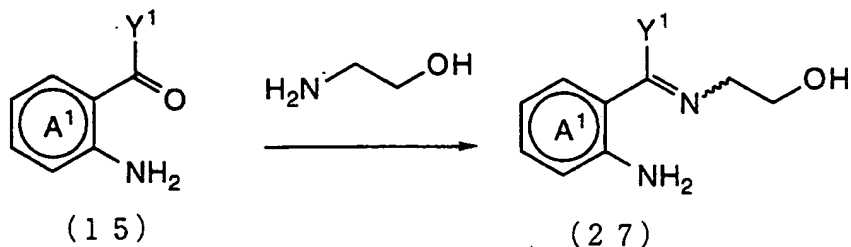
化合物(18)、(21)および(22)の加水分解は公知の方法に従って行なうことができる。例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃~150℃、好ましくは0℃~100℃にて、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物を用いて行うことができる。一般式(20)、(23)および(24)で表されるカルボン酸誘導体は公知の方法に従って一般式(25)で表されるイソシアネート誘導体に導くことができ、更に必要に応じて化合物(25)から一般式(26)で表されるアミン誘導体に導くことができる。例えば、カルボン酸誘導体(20)、(23)および(24)を、溶媒中トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン等の塩基の存在下、0℃~150℃、好ましくは室温から120℃にて1~3モル当量のジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等のアジド化剤を用いて酸アジド体とし、次いで通常生成した酸アジド体を単離することなく反応液をそのまま20~200℃、好ましくは30~150℃に加熱することにより、化合物(25)を得ることができる。更に、化合物(18)、(21)および(22)の加水分解と同

- 20 -

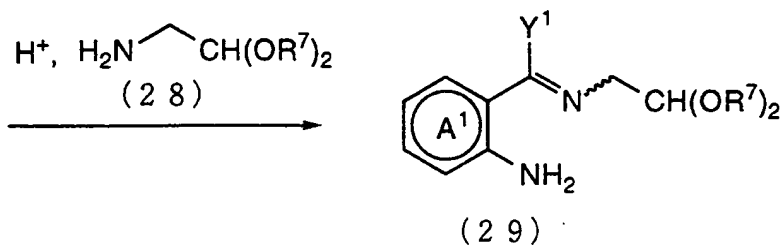
様にして、化合物 (25) を加水分解することにより化合物 (26) を得ることができる。

化合物 (5) の一部の化合物は例えば以下に示す方法もしくは、それに準じた方法でも合成することができる。

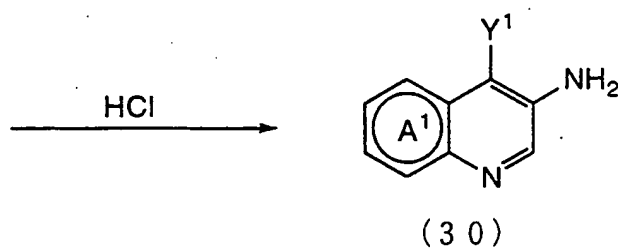
5



10



15



20

(式中、環A¹、Y¹は前記と同じ、R⁷はアルキル基を表す)

R⁷で表されるアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素原子数1～4のものが適している。

25

一般式 (15) で表されるアミノケトン誘導体から、上記反応式で示されたとおりの薬学雑誌、93巻、1263頁 (1973) に記載された方法またはそれに準じた方法に従って、一般式 (30) で表されるアミノナフチリジン誘導体を得ることができる。

本合成法で得られる本発明化合物及びその合成中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン類、ヘキサン等の炭化水素類またはこれらの混合溶媒等のなかから、化合物に応じて適宜選択することができる。

上記製法により得られる本発明化合物としては以下のものが挙げられる。

10 N-[4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-(1-メチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

15 N-[1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-メチル-4-(2-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

20 N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

25 N-[1-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア。

N-[1-メチル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-

- 22 -

オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (4-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N- [1-メチル-4- (2-アミノフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (3-アミノフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N- [1-メチル-4- (4-アミノフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N- [1-メチル-4- {3- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- {3- (2-アセトキシエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N- [1-メチル-4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

- 23 -

N- [1-メチル-4- {3- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル} -1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N- [1-メチル-4- {3- (3-アセトキシプロポキシ) フェニル} -1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- {3- (3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル} -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N- [1-メチル-4- [3- {3- (4-フェニル-1-ピペラジニル) プロ
ポキシ} フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-
3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N- [1-メチル-4- {3- (2-ピペリジノエトキシ) フェニル} -1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-
ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- (1-メチル-4-ブチル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフ
チリジン-3-イル) -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N- (1-メチル-4-シクロヘキシル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1,
8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウ
レア。

N- [1-メチル-4- (2-ピリジル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニ
ル) ウレア。

25 N- [1-メチル-4- (3-ピリジル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニ
ル) ウレア。

- 24 -

N-〔1-メチル-4-(4-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N-〔1-メチル-4-(2-フリル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-メチル-4-(3-フリル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N-〔1-メチル-4-(2-チエニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N-〔1-メチル-4-(3-チエニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-カルボキシメチル-1, 2-ジヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N-〔1-tert-ブトキシカルボニルメチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-(4-ピリジルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N-〔1-(2-ピリジルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-

- 25 -

ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N-〔1-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N-〔1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-(2-シアノエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N-〔1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-プロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N-〔1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N-〔1-(3-シアノプロピル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-(3-シアノプロピル)-4-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)

- 26 -

フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N- [1- (3-シアノプロピル) - 4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1- (3-シアノプロピル) - 4- {3- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N- [1- (3-シアノプロピル) - 4- [3- {3- (1-イミダゾリル) プロポキシ} フェニル] - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1- (3-ヒドロキシプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N- [1- (3-ベンジルオキシプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N- [1- (3-アミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N- [1- (3-アミノカルボニルプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

- 27 -

- N- [1- (3-アセチルアミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- 5 N- [1- (3-フタルイミドプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- N- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- 10 N- [1- (3-ジエチルアミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- N- [1- (3-ピペリジノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2,
15 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- N- [1- {3- (1-イミダゾリル) プロピル} - 4- (3-メトキシフェニル)
- 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -
N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。
- N- [1-イソプロピル-4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-
20 2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロ
ピルフェニル) ウレア。
- N- [1-ブチル-4- (2-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オ
キシ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピル
フェニル) ウレア。
- 25 N- [1-ブチル-4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オ
キシ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピル

- 28 -

フェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N-〔1-ブチル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N-〔1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N-〔1-ブチル-4-(2-アミノフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-(3-アミノフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N-〔1-ブチル-4-(4-アミノフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N-〔1-ブチル-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-{3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル}-1, 2-

- 29 -

ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N- [1-ブチル-4- {3- (4-ピリジルメトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-ブチル-4- {3- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N- [1-ブチル-4- {3- (2-アセトキシエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-ブチル-4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N- [1-ブチル-4- {3- (2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N- [1-ブチル-4- {3- (2-ピペリジノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-ブチル-4- {3- (2- (1-ピロリジニル) エトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N- [1-ブチル-4- {3- (2-モルホリノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

- 30 -

N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-クロロプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-アセトキシプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

15 N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-フタルイミドプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-アミノプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

20 N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N-〔1-ブチル-4-〔3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2,

- 31 -

6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル) プロ
ポキシ}フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-
3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N-[1-ブチル-4-[3-{3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)
プロポキシ}フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジ
ン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(1-イミダゾリル) プロポキシ}フェニ
ル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-
10 N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノプロピル) フェニル}-
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-{3-(2-ジエチルアミノエチルチオ) フェニル}-
15 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニ
ル) ウレア。

20 N-[1-ブチル-4-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニ
ル) ウレア。

N-[1-ブチル-4-(4-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニ
25 ル) ウレア。

N-[1-ペンチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-

- 32 -

オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N- [1- (4-メチルベンチル) -4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (3-ベンジルオキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -ブチルウレア。

N- [1-メチル-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -ブチルウレア。

10 N- [1-メチル-4- [3- {3- (4-フェニル-1-ピペラジニル) プロポキシ} フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -ブチルウレア。

15 N- [1-メチル-4- (2-クロロフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (2-クロロフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ウレア。

20 N- [1-メチル-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ウレア。

25 N- [1-メチル-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-トリフルオロメチル

- 33 -

フェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジクロロフェニル) ウレア。

5 N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) ウレア。

10 N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-イソプロピルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-エチルフェニル) ウレア。

15 N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-イソプロピル-6-メチルフェニル) ウレア。

N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2-クロロ-3-ピリジル) ウレア。

20 N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (3, 5-ジクロロ-2-ピリジル) ウレア。

N- [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (8-キノリル) ウレア。

25 N- [1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 7-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 4, 6-トリメチルフェ

- 34 -

ニル) ウレア。

N-〔1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキ
ソ-1, 7-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェ
ニル) ウレア。

5 N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オ
キソ-1, 7-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピル
フェニル) ウレア。

10 N-〔1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキ
ソ-1, 6-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェ
ニル) ウレア。

N-〔1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキ
ソ-1, 6-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 4, 6-トリメチルフェ
ニル) ウレア。

15 N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オ
キソ-1, 6-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピル
フェニル) ウレア。

N-〔1-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-
2-オキソ-1, 6-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロ
ピルフェニル) ウレア。

20 N-〔1-(3-メチル-2-ブテニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエ
トキシ) フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-
3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

25 N-〔1-(3-ペンチニル)-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ)
フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イ
ル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N-〔1-ベンジル-4-{3-(2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル}-

- 35 -

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

5 N- [1-シクロプロピルメチル-4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ)
フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イ
ル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [4- (2-クロロフェニル) -1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N'
- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [4- (2-クロロフェニル) -1, 7-ナフチリジン-3-イル] -N'
- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

10 N- [4- (2-クロロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-3-イル] -N'
- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア。

N- [4- (2-クロロフェニル) -1, 7-ナフチリジン-3-イル] -N'
- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア。

15 1-メチル-3-ベンゾイルアミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン。

1-メチル-3-ベンゾイルアミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 7-ナフチリジン。

1-メチル-3-ベンゾイルアミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 6-ナフチリジン。

20 1-メチル-3-フェニルアセチルアミノ-4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-, 8-ナフチリジン。

1-メチル-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -4- (3-メトキシ
フェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン。

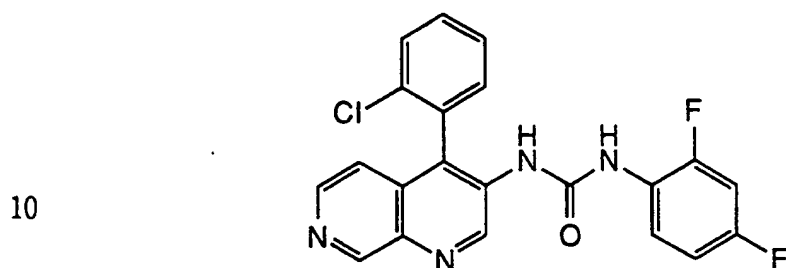
25 1-メチル-3- (2, 2-ジメチルラウロイルアミノ) -4- (3-メトキシ
フェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

- 5 N-〔4-(2-クロロフェニル)-1, 7-ナフチリジン-3-イル〕-
N'- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレアの合成



- 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-1, 7-ナフチリジン 169 mg
(0.66mmol) 及び 2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート 102 mg (0.66
mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を 8 時間加熱還流した。濃縮後、カラム
15 クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノール：クロロホルム 1：9) で精製
し、ヘキサンにて結晶化して、標題化合物 98 mg (0.24 mmol) を無色粉末とし
て得た。

mp 213-216°C

- ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) 10.52 (1H, br), 8.25 (1H, d, J
20 =5.0 Hz), 8.04-8.08 (2H, m), 7.59-7.75 (2H, m), 7.17-7.46
(4H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 6.67-6.74 (0.5H, m), 6.62 (1
H, d, J=5.0 Hz), 6.30-6.36 (0.5H, m)

IR (KBr) 1683, 1596, 1508, 1400cm⁻¹

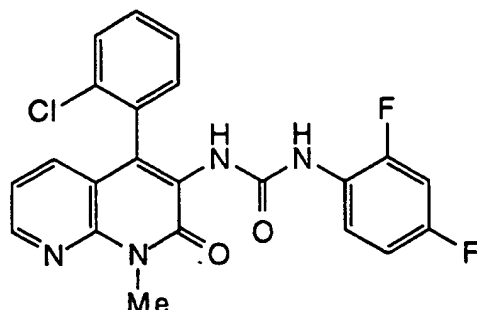
実施例 2

- 25 N-〔1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オ
キソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 4-ジフルオロフェニ

- 37 -

ル) ウレアの合成

5



10

1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-
 1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 315 mg (1 mmol)、ジフェニルホス
 フォリルアジド 330 mg (1.2 mmol) 及びトリエチルアミン 101 mg (1 mmol)
 のベンゼン 4 ml 溶液を室温にて 0.5 時間攪拌後、0.5 時間加熱還流した。放冷後
 2,4-ジフルオロアニリン 152 mg (1.2 mmol) を加え室温にて 0.5 時間、還
 流下 2 時間攪拌した。放冷後、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上
 で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をイソプロパノールで再結晶して、標
 題化合物を 288 mg (0.65 mmol) 無色結晶として得た。

15

mp 225 ~ 226 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl₃) 8.61 (1H, dd, $J=4.6\text{ Hz}, 1.7\text{ Hz}$)、
 7.66~7.75 (2H, m)、7.38~7.56 (6H, m)、7.16 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}, 4.6\text{ Hz}$)、
 6.67~6.77 (2H, m)、4.00 (3H, s)

20

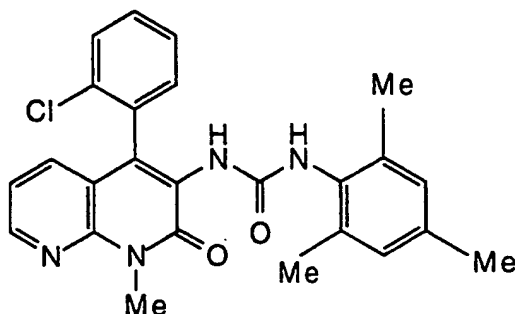
IR (KBr) 1715, 1636, 1613, 1584, 1584, 1550, 1500, 1434 cm⁻¹

実施例 3

N-[1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オ
 キソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチル
 フェニル)ウレアの合成

- 38 -

5



実施例 2 と同様にして、1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,4,6-トリメチルアニリンから表題化合物を合成した。

10

mp 250℃以上

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 8.55 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$, 2.0 Hz)、
7.37~7.53 (5H, m)、7.10 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 4.6 Hz)、6.91
(2H, brs)、6.36 (0.7H, br)、5.73 (0.7H, br)、3.91 (3
H, s)、2.27 (6H, brs)、2.02 (3H, brs)

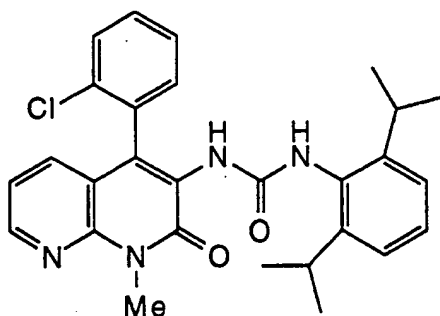
15

IR (KBr) 3271, 1658, 1634, 1554, 1458, 1118 cm^{-1}

実施例 4

N-[1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



25

実施例 2 と同様にして、1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-

- 39 -

ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 193~196℃

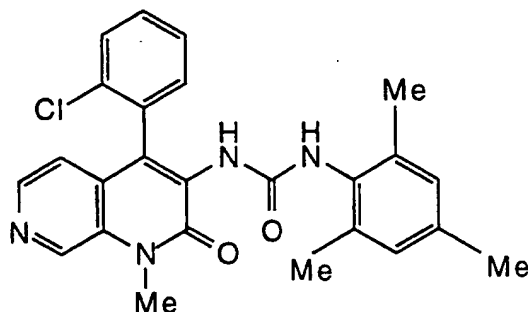
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 8.54 (1H, br)、7.53~7.57 (1H, m)、
 5 7.03~7.46 (8H, m)、6.47 (0.7H, brs)、5.65 (0.7H, brs)、
 3.88 (3H, brs)、3.22 (m) と2.94 (m) (合わせて1H)、1.02-1.38
 (12H, m)

IR (KBr) 3342, 2963, 1714, 1629, 1608, 1581, 1509, 1461 cm^{-1}

実施例5

10 N-[1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 7-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ウレアの合成

15



20

1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
 1, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸315mg (1mmol)、ジフェニルホス
 フォリルアジド330mg (1.2mmol) 及びトリエチルアミン101mg (1mmol)
 のジメチルホルムアミド (DMF) 5ml溶液を室温にて0.5時間攪拌後、80~
 90℃にて0.5時間加熱還流した。放冷後2, 4, 6-トリメチルアニリン16
 2mg (1.2mmol) を加え室温にて0.5時間、80~90℃にて2時間攪拌した。
 25 放冷後、酢酸エチルで希釈し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上
 で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体をエタノールで再結晶して、標題化合

- 40 -

物を 350 mg (0.78 mmol) 無色結晶として得た。

mp 222–224 °C

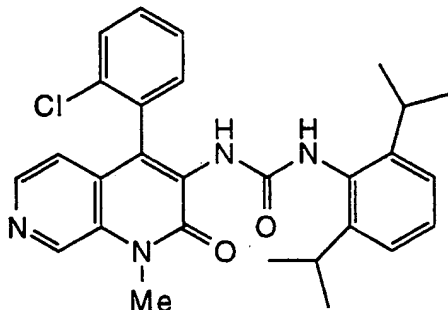
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 8.83 (1H, s)、8.36 (1H, d, $J=5.3$ Hz)、7.50~7.54 (1H, m)、7.38~7.43 (3H, m)、7.02 (1H, d, $J=5.3$ Hz)、6.93 (1H, br s)、6.62 (0.5 H, br)、5.68 (0.5 H, br)、3.86 (3H, br s)、2.27 (6H, br s)、2.05 (3H, br s)

IR (KBr) 1658, 1638, 1545, 1432 cm^{-1}

実施例 6

10 N-〔1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 7-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



20

実施例 5 と同様にして、1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 153–154 °C

25

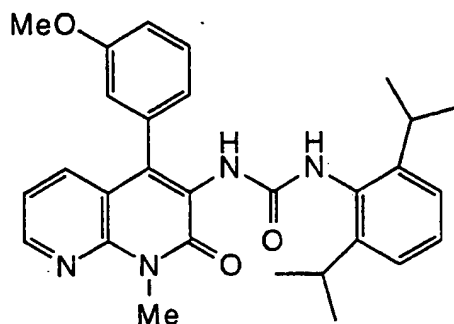
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 8.83 (1H, br)、8.34 (1H, d, $J=5.6$ Hz)、7.01~7.61 (7H, m)、6.97 (1H, d, $J=5.6$ Hz)、6.72 (0.7 H, br)、5.80 (0.7 H, br)、3.80 (3H, s)、3.21 (1H, m)、2.96 (1H, m)、1.03~1.36 (12H, m)

- 41 -

I R (K B r) 2963, 1645, 1591, 1505cm⁻¹

実施例 7

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 315 mg (1 mmol)、ジフェニルホス
フォリルアジド 330 mg (1.2 mmol) 及びトリエチルアミン 101 mg (1 mmol)
のトルエン 4 ml 溶液を室温にて 0.5 時間攪拌後、0.5 時間加熱還流した。放冷後
2,6-ジイソプロピルアニリン 216 mg (1.2 mmol) を加え室温にて 0.5 時間、
還流下 2 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、水洗、飽和食塩水洗し、
無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマト
グラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1：1) で精製し、ジエチルエーテルで結晶
化して、標題化合物を 302 mg (0.62 mmol) 無色結晶として得た。

mp 169-170℃

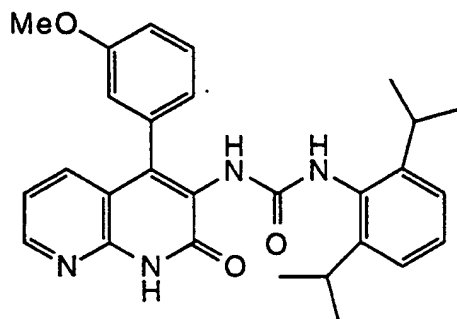
¹H-NMR δ (CDCl₃) 7.64~7.72 (1 H, m)、6.85~7.39 (8 H, m)、6.11 (0.5 H, br)、5.90 (0.5 H, br)、3.92 (s) 及び 3.86 (s) (合わせて 3 H)、3.84 (3 H, s)、2.85~3.15 (2 H, m)、1.08~1.29 (12 H, m)

I R (K B r) 2964, 1716, 1654, 1509cm⁻¹

- 42 -

実施例 8

N-〔4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

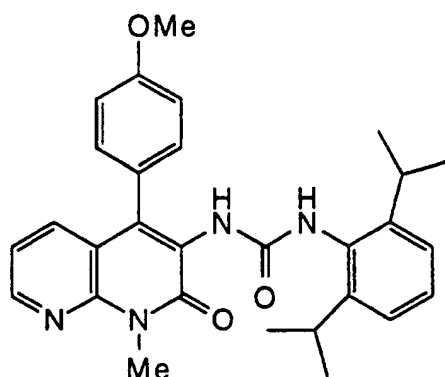


実施例 7 と同様にして、4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl₃) 11.45(1H, brs), 8.58(1H, br), 7.65(1H, br), 6.96~7.40 (7H, m), 6.03(1H, br), 3.84(3H, s), 2.96(br) と 3.18(br) (合せて 2H), 1.07~1.20(12H, br)

実施例 9

N-[1-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



- 43 -

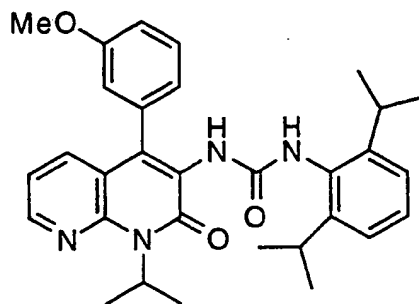
実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 179-182℃

5 実施例 10

N-[1-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

10



15 実施例 7 と同様にして、1-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.58(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.75(2H, br), 7.62(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.40(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.24(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.6Hz), 7.13~7.18(1H, m), 7.00~7.05(3H, m), 6.91~6.98(2H, m), 6.10(1H, br), 3.77(3H, s), 2.86~2.96(2H, m), 1.63(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.08(12H, br)

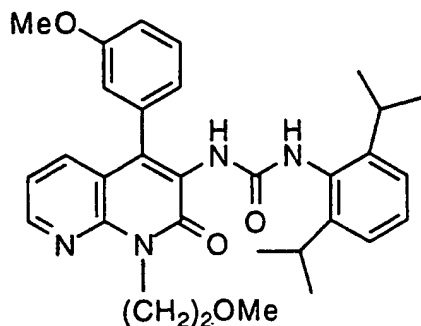
20

実施例 11

25 N-[1-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 44 -

5



実施例 7 と同様にして、1-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

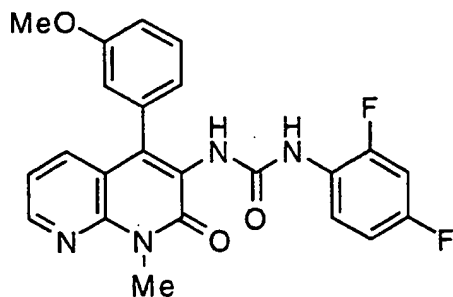
10

mp 164-165℃

実施例 12

N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアの合成

15



20

実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,4-ジフルオロアニリンから表題化合物を合成した。

mp 203-205℃

実施例 13

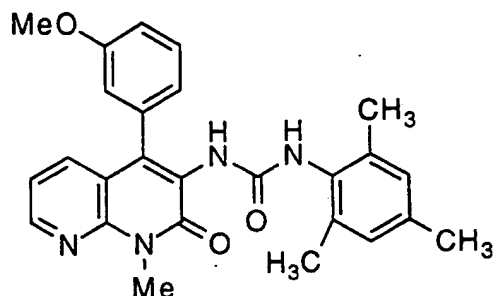
25

N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,4,6-トリメチル

- 45 -

フェニル) ウレアの合成

5



実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,4,6-トリメチルアニリンから表題化合物を合成した。

10

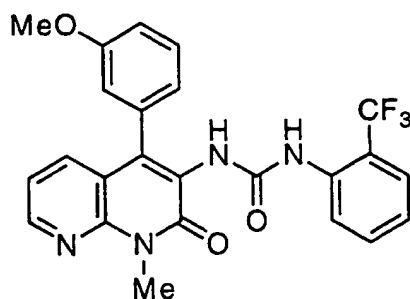
mp > 230°C

IR (KBr) 2956, 1654, 1585, 1547, 1460, 1254 cm⁻¹

実施例 14

N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2-トリフルオロメチルフェニル)ウレアの合成

15



20

実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2-トリフルオロメチルアニリンから表題化合物を合成した。

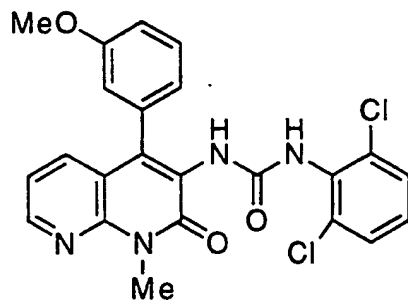
25

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.60(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz), 7.78(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.70(1H, d, J=8.3Hz), 7.32~7.54(4H, m), 7.12~7.17(3H, m), 6.90~6.98(3H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s)

- 46 -

実施例 15

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジクロロフェニル)ウレアの合成

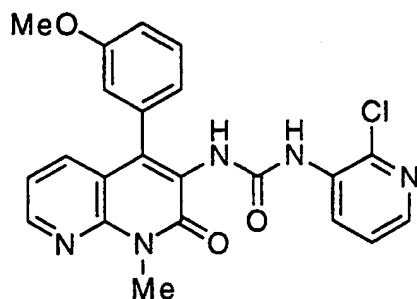


実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジクロロアニリンから表題化合物を合成した。

mp 207-208℃

実施例 16

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2-クロロ-3-ピリジル)ウレアの合成



実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 3-アミノ-2-クロロピリジンから表題化合物を合成した。

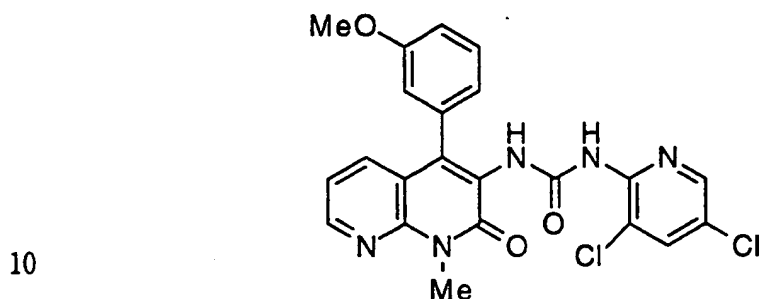
mp >230℃

- 47 -

I R (K B r) 1652, 1587, 1535, 1459, 1390, 1260cm⁻¹

実施例 17

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(3,5-ジクロロ-2-
 ピリジル)ウレアの合成

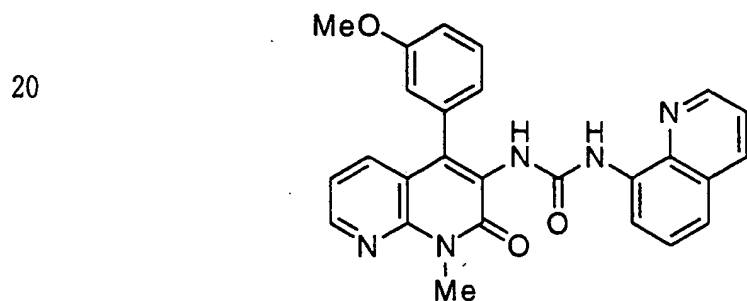


実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-
 ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2-アミノ
 -3,5-ジクロロピリジンから表題化合物を合成した。

mp 78-79℃

15 実施例 18

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(8-キノリル)ウレアの
 合成



25 実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-
 ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 8-アミノ
 -キノリンから表題化合物を合成した。

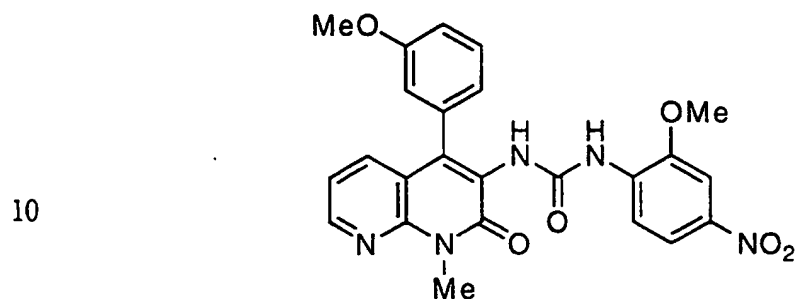
- 48 -

mp > 250 °C

IR (KBr) 2924, 1710, 1661, 1641, 1545 cm⁻¹

実施例 19

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 5 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2-メトキシ-4-ニトロ
 フェニル)ウレアの合成



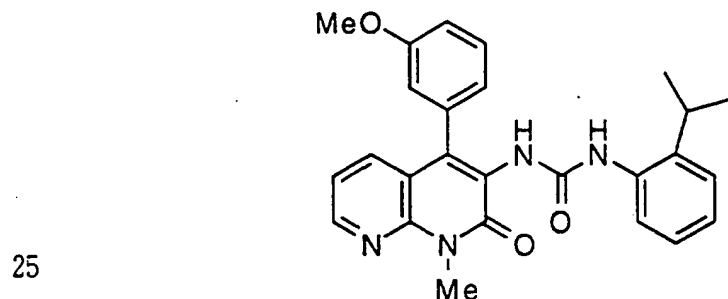
実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-
 ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2-メトキ
 シ-4-ニトロアニリンから表題化合物を合成した。

15 mp > 250 °C

IR (KBr) 1715, 1664, 1645, 1588, 1550 cm⁻¹

実施例 20

N-〔1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 20 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2-イソプロピルフェニル)
 ル)ウレアの合成



実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-

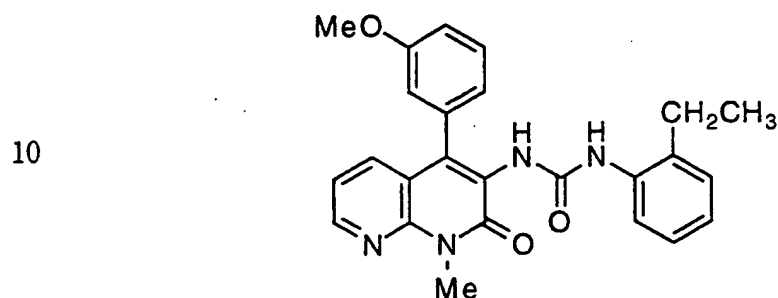
- 49 -

ージヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2-イソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 208-209℃

実施例 2 1

- 5 N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2-エチルフェニル)ウレアの合成

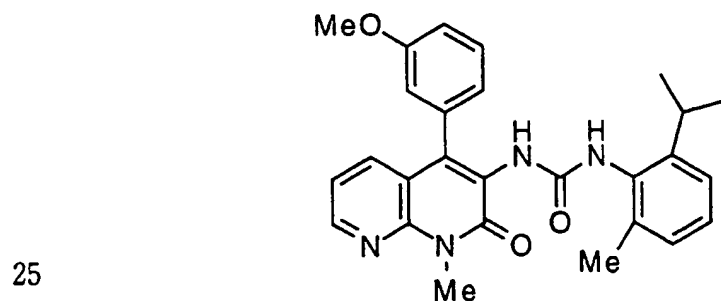


- 15 実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2-エチルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 212-212.5℃

実施例 2 2

- 20 N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)ウレアの合成



実施例 7 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-

- 50 -

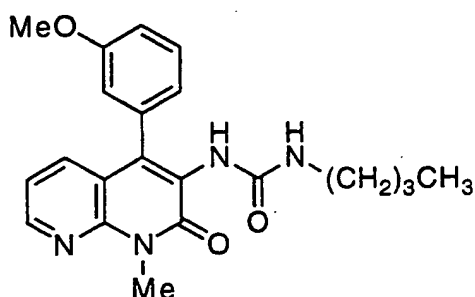
ージヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2-イソプロピル-6-メチルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 196-198℃

実施例 23

- 5 N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-ブチルウレアの合成

10



15

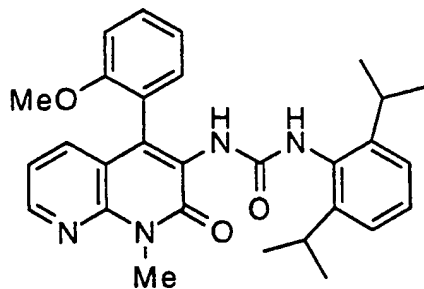
実施例 1 と同様にして、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸とブチルアミンから表題化合物を合成した。

mp 208-210℃

実施例 24

- 20 N-[1-メチル-4-(2-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

25



実施例 5 と同様にして、1-メチル-4-(2-メトキシフェニル)-1, 2-

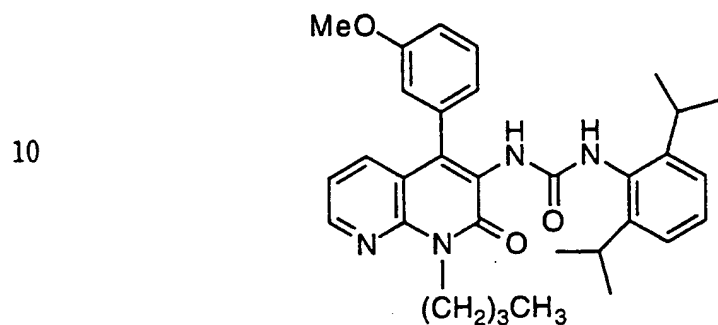
- 51 -

ージヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2, 6-ジ
イソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 179-180℃

実施例 25

5 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピ
ルフェニル)ウレアの合成



15 実施例 5 と同様にして、1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と2, 6-ジ
イソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

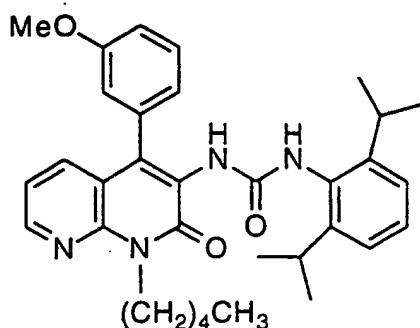
mp 179-182℃

実施例 26

20 N-[1-ペンチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピ
ルフェニル)ウレアの合成

- 52 -

5



実施例 5 と同様にして、1-ペンチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

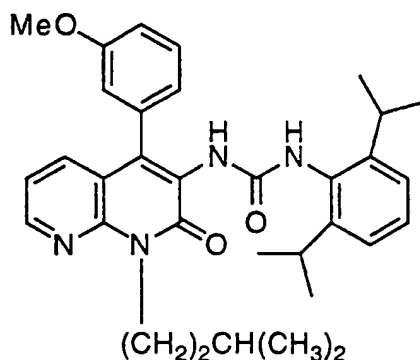
10

mp 189-190°C

実施例 27

N-[1-(3-メチルブチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



20

実施例 5 と同様にして、1-(3-メチルブチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 189.5-191°C

25

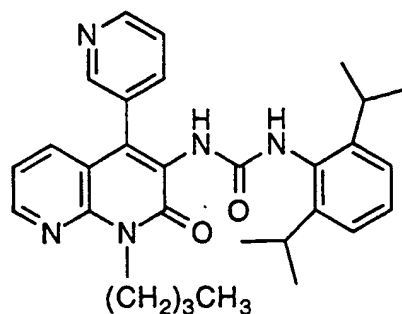
実施例 28

N-[1-ブチル-4-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-

- 53 -

1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

5



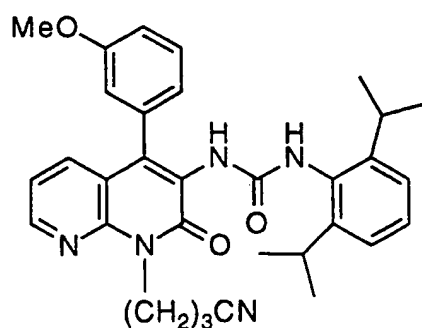
実施例 5 と同様にして、1-ブチル-4-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

塩酸塩 mp 170-172℃

実施例 29

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



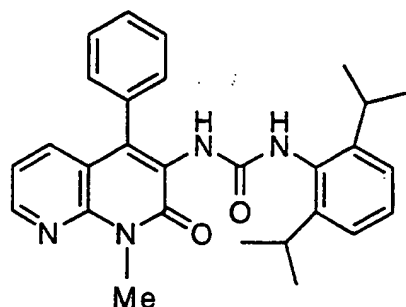
実施例 5 と同様にして、1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

mp 187-188.5℃

実施例 30

N- (1-メチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-
ナフチリジン-3-イル) -N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア
の合成

5



10

N- [1-メチル-4- (2-クロロフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オ
キソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N'- (2, 6-ジイソプロピル
フェニル) ウレア 350mg (0.72mmol) のメタノール 20ml 溶液に、ギ酸ア
ンモニウム 135mg (2.15mmol)、10%パラジウム/炭素 100mg を加
え、4時間加熱還流した。放冷後、セライト濾過し、減圧下濃縮した。希アンモ
ニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネ
シウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、ジエチルエーテルで結晶化して標題化合物を
249mg (mmol) 無色粉末として得た。

15

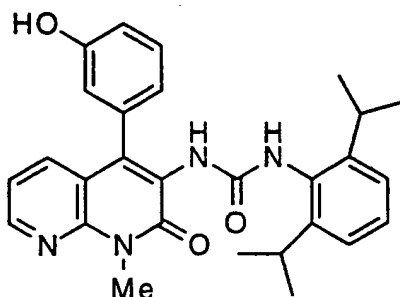
mp 188-190.5℃

実施例 31

20

N- (1-メチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2
-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル) -N'- (2, 6-ジイソプロピ
ルフェニル) ウレアの合成

- 55 -



5

N-[1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピ
 ルフェニル)ウレア 1310 mg (2.7 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、0℃
 にて三臭化ホウ素 1.7 g (6.75 mmol) を滴下し、6 時間攪拌した。飽和炭
 酸水素ナトリウム水溶液に空け、塩化メチレンで抽出した。水洗、飽和食塩水洗
 し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (3% メタノール/クロロホルム) で精製し、ジエチルエーテル
 /ヘキサンで結晶化して、標題化合物を 830 mg (1.76 mmol) 無色粉末とし
 て得た。

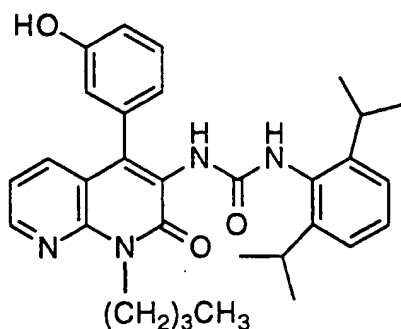
15

mp 152-155℃

実施例 32

N-(1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-
 オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2,6-ジイソプロピ
 ルフェニル)ウレアの合成

20



25

実施例 31 と同様にして N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-

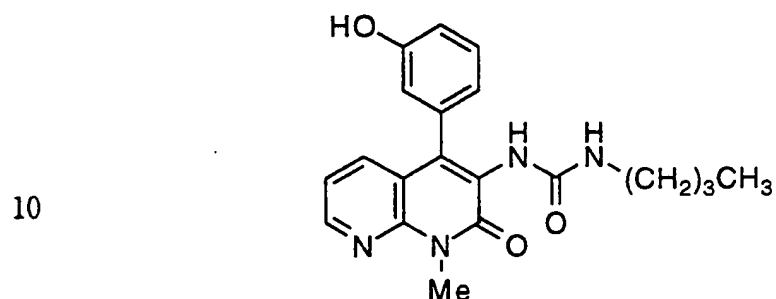
- 56 -

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアから標題化合物を合成した。

mp 136-140℃

実施例 3 3

5 N- (1-メチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-
-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル) -N' -ブチルウレアの合成

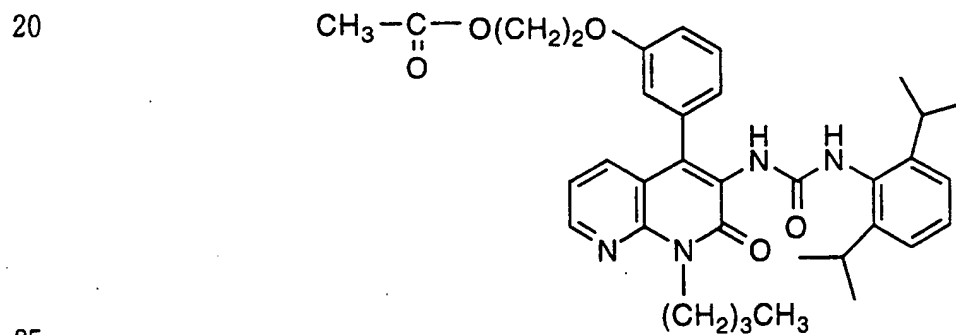


実施例 3 1と同様にしてN- [1-メチル-4- (3-メトキシフェニル) -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -ブ
チルウレアから標題化合物を合成した。

15 mp 178-180.5℃

実施例 3 4

N- [1-ブチル-4- {3- (2-アセトキシエトキシ) フェニル} -1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成



N- (1-ブチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2

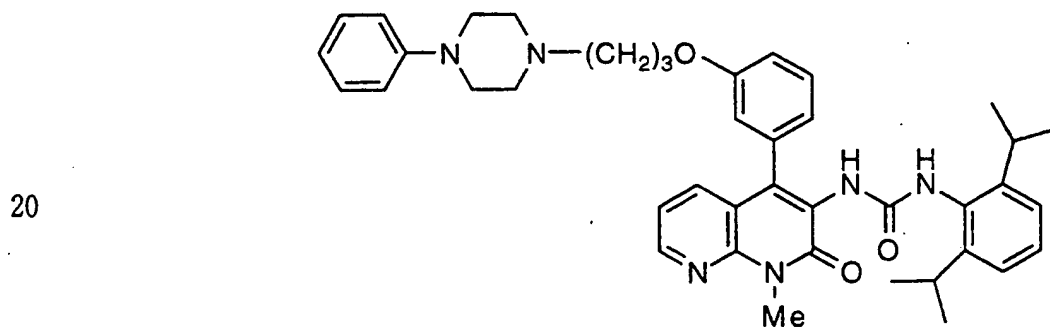
- 57 -

-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-N'-(2, 6-ジイソプロピ
 ルフェニル)ウレア 300mg (0.59mmol) のDMF 10ml溶液に、水素化ナ
 トリウム (NaH) 23mg (0.59mmol) を加え、室温にて0.5時間攪拌し
 5 時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗
 し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (3%メタノール/クロロホルム) で精製して、標題化合物を2
 09mg (0.35mmol) 無色粉末として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) 8.53(1H, br), 7.65(1H, br), 6.98~7.44(9H, m)
 10 , 6.27(0.5H, br), 5.72(0.5H, br), 4.53(2H, br), 4.44(2H, m), 4.20(2H, m),
 3.06(2H, br), 2.11(3H, s), 1.72(2H, br), 1.45(2H, m), 1.11~1.24(12H, m),
 0.96(3H, t, J=7.3Hz)

実施例 35

N-[1-メチル-4-[3-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブ
 15 ロポキシ}フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン
 -3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



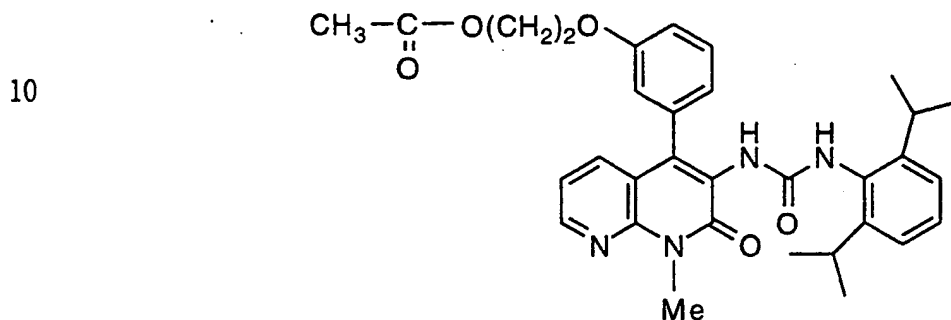
実施例 34と同様にしてN-[1-メチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)
 -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(
 25 (2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと1-(3-クロロプロピル)-
 4-フェニルピペラジンから標題化合物を合成した。

- 58 -

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.54(1H, m), 7.65(1H, m), 6.83~7.42(14H, m),
6.10(0.5H, br), 5.77(1H, br), 4.09(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.87(3H, br), 3.22(4H,
br), 2.51~3.10(2H, br), 2.64(6H, br), 2.05(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.11~1.25(
12H, br)

5 実施例 3 6

N- [1-メチル-4- {3- (2-アセトキシエトキシ) フェニル} -1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成



15 実施例 3 4 と同様にして N- {1-メチル-4- (3-ヒドロキシフェニル)
-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル} -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと酢酸 2-ブロモエチルから標題化
合物を合成した。

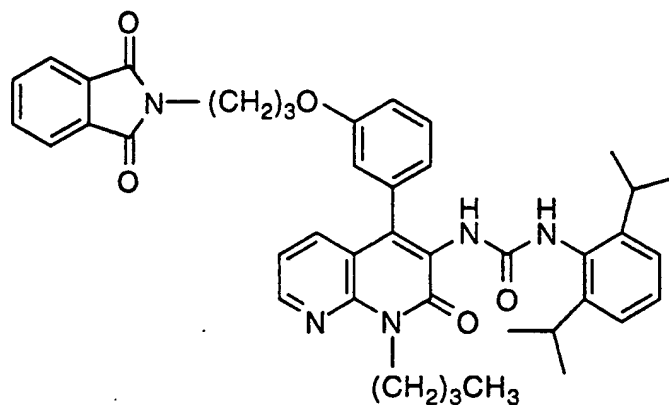
20 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.53(1H, m), 7.62~7.74(1H, m), 6.87~7.40(9H,
m), 6.13(0.5H, br), 5.93(0.5H, br), 4.43(2H, m), 4.20(2H, m), 3.93(3H, br)
, 2.94~3.21(2H, br), 2.11(3H, s), 1.08~1.26(12H, br)

実施例 3 7

25 N- [1-ブチル-4- {3- (3-フタルイミドプロポキシ) フェニル} -
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 59 -

5



10

実施例 3 4 と同様にして N- {1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル} -N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと N-(3-ブロモプロピル)フタルイミドから標題化合物を合成した。

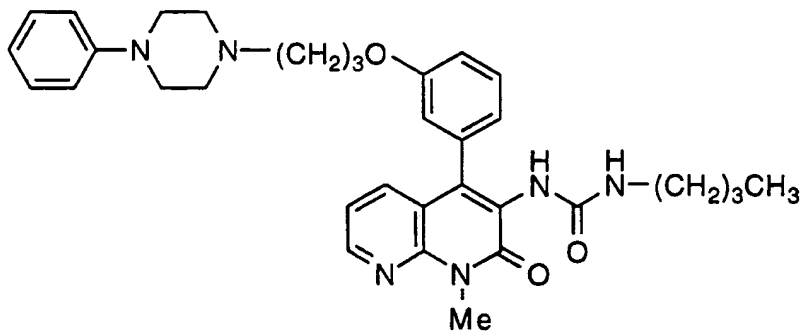
15

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl₃) 8.52(1H, br), 7.79~7.82(2H, m), 7.64~7.68(3H, m), 6.82~7.36(9H, m), 6.21(0.5H, br), 5.78(0.5H, br), 4.54(2H, br), 4.07(2H, t, J=5.9Hz), 3.91(2H, t, J=6.9Hz), 2.95~3.20(2H, br), 2.23(2H, m), 1.73(2H, m), 1.56(2H, m), 1.09~1.9(12H, m), 0.97(3H, brt, J=7.3Hz)

実施例 3 8

N-[1-メチル-4-[3-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-ブチルウレアの合成

20



25

実施例 3 4 と同様にして N- {1-メチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)

- 60 -

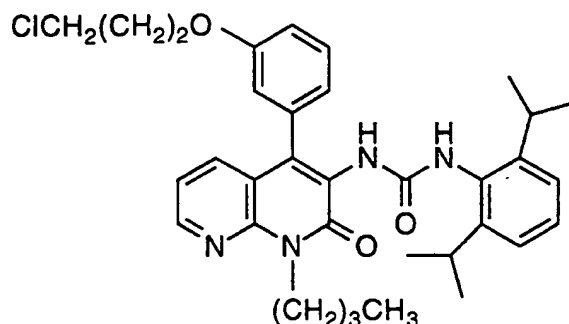
- 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' -
ブチルウレアと1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルピペラジンから標題
化合物を合成した。

mp 120.5-121.5℃

5 実施例39

N-[1-ブチル-4-{3-(3-クロロプロポキシ)フェニル}-1, 2-
ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-
ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

10



15

N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピ
ルフェニル)ウレア1000mg (1.95mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロ
パン460mg (2.93mmol)のDMF10ml溶液に炭酸カリウム673mg
(4.88mmol)を加え、50~60℃にて6時間攪拌した。放冷後、水に空
け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥
した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキ
サン50：50）で精製しヘキサンで結晶化して標題化合物を1020mg (1.
73mmol)無色粉末として得た。

20

mp 138-140℃

25

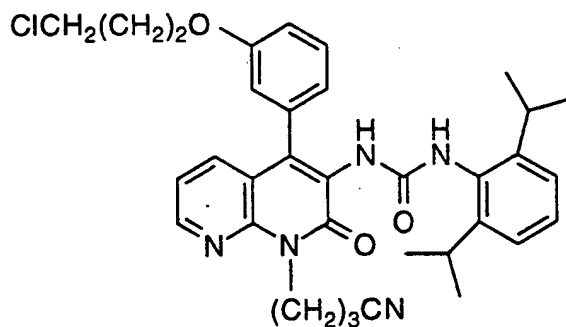
実施例40

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-{3-(3-クロロプロポキシ)}

- 61 -

フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

5



10

実施例 39 と同様にして、N- [1- (3-シアノプロピル) - 4- (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと 1-ブロモ-3-クロロプロパンから標題化合物を合成した。

15

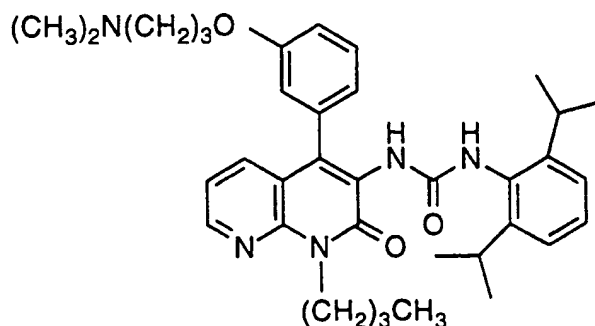
$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CD}_3\text{OD)}$ 8.60(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.07~7.25(5H, m), 6.96(2H, br), 4.78(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.16(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95~3.05(2H, m), 2.60(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

実施例 41

20

N- [1-ブチル-4- [3- (3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル] - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

25



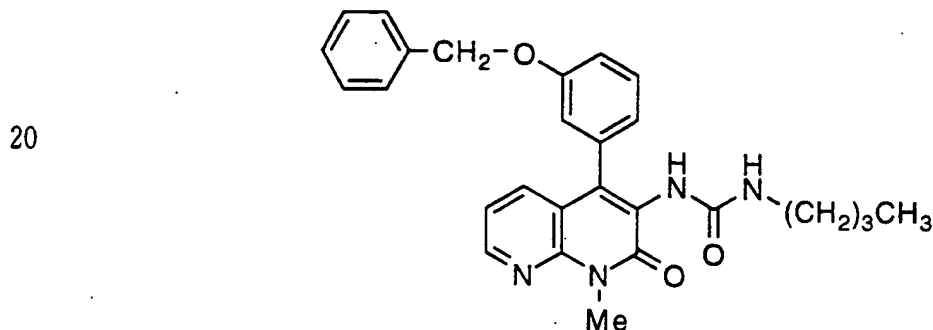
- 62 -

N- [1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 200 mg (0.4 mmol)、炭酸カリウム 166 mg (1.2 mmol)、ヨウ化ナトリウム 5 mg の DMF 10 ml 懸濁液に、室温にて 3-ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩 63 mg を加え、60~70℃にて 10 時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (10%メタノール/クロロホルム) で精製して、標題化合物を 88 mg (0.15 mmol) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.59(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.74(1H, s), 7.61(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.12~7.26(2H, m), 6.98~7.04(3H, m), 6.85~6.91(2H, m), 4.52(2H, br), 3.99(2H, brt, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85~2.95(2H, m), 2.38(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.82~1.91(2H, m), 1.65~1.75(2H, m), 1.37~1.47(2H, m), 0.95~1.00(15H, m)

15 実施例 4 2

N-[1-メチル-4-(3-ベンジルオキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-ブチルウレアの合成



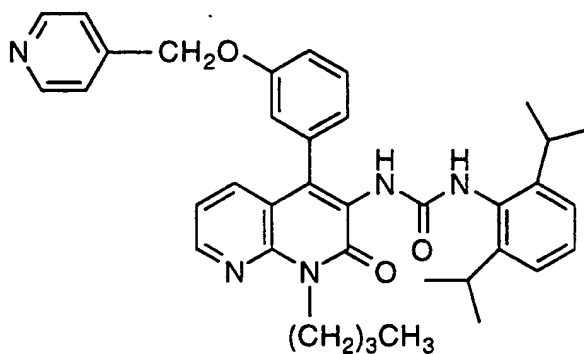
25 実施例 4 1 と同様にして N-[1-メチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-ブチルウレアとベンジルプロマイドから標題化合物を合成した。

- 63 -

mp 183-184°C

実施例 4 3

N-〔1-ブチル-4-〔3-(4-ピリジルメトキシ)フェニル〕-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

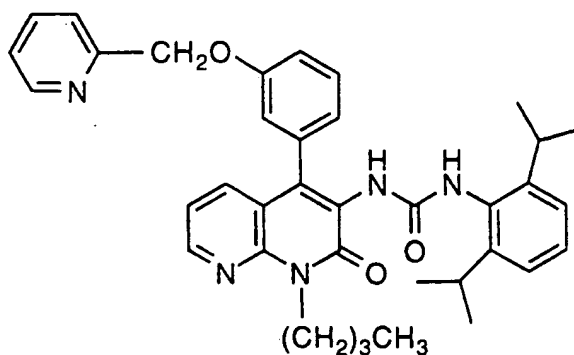


実施例 4 1と同様にして、N-〔1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと4-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

mp 157-158°C

実施例 4 4

N-〔1-ブチル-4-〔3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル〕-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



- 64 -

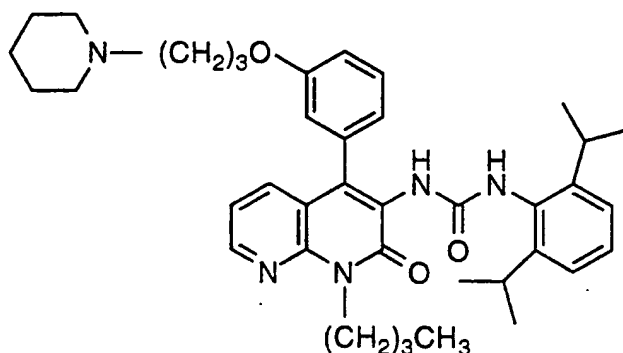
実施例 4 1と同様にして、N- [1-ブチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと2-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

5 塩酸塩 mp 145-146℃

実施例 4 5

N- [1-ブチル-4- {3- (3-ピペリジノプロポキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

10



15

実施例 4 1と同様にして、N- [1-ブチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアとN- (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩から表題化合物を合成した。

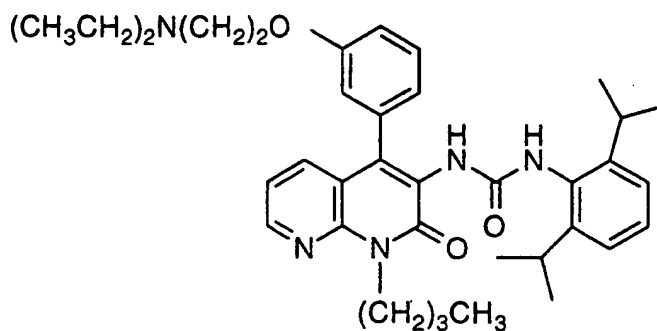
20 塩酸塩 mp 142-145℃

実施例 4 6

N- [1-ブチル-4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 65 -

5



10

実施例 4 1 と同様にして、N - {1 - ブチル - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル} - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアと 2 - ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

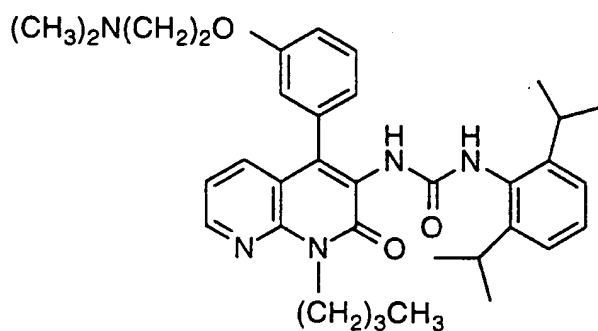
塩酸塩 mp 141 - 144℃

実施例 4 7

15

N - [1 - ブチル - 4 - {3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) フェニル} - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

20



25

実施例 4 1 と同様にして、N - {1 - ブチル - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル} - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアと 2 - ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.59(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$),

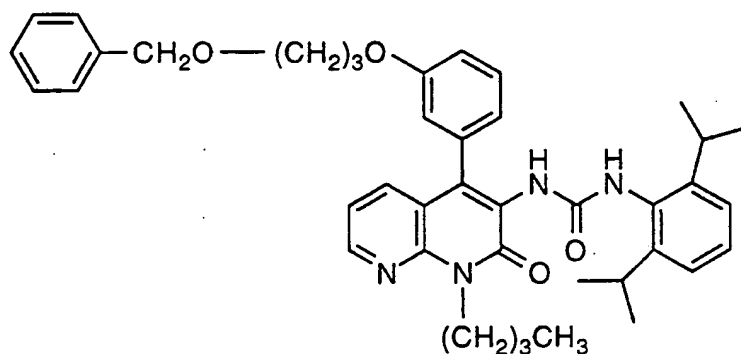
- 66 -

7.44(1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz) , 7.15~7.22(3H, m), 7.07(2H, d, J=7.3Hz), 6.98(2H, m), 4.64(2H, t, J=7.6Hz), 4.15(2H, t, J=5.0Hz), 2.96(2H, sep, J=6.9Hz), 2.83(2H, t, J=5.0Hz), 1.70~1.81(2H, m), 1.40~1.55(2H, m), 1.10(12H, d, J=6.9Hz) , 1.02(3H, t, J=7.3Hz)

5 実施例 4 8

N- [1-ブチル-4- {3- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

10



15

実施例 4 1と同様にして、N- [1-ブチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアとベンジル 3-プロモプロピルエーテルから表題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.58(1H, br) , 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 6.94~7.29(12H, m) , 4.63(2H, t, J=7.6Hz), 4.12(2H, t, J=5.9Hz,) , 3.66(2H, t, J=5.9Hz), 2.90~3.00(2H, m), 2.00~2.10(2H, m), 1.73~1.85(2H, m) , 1.48~1.56(2H, m), 1.10(12H, d, J=6.9Hz) , 1.02(3H, t, J=7.3Hz)

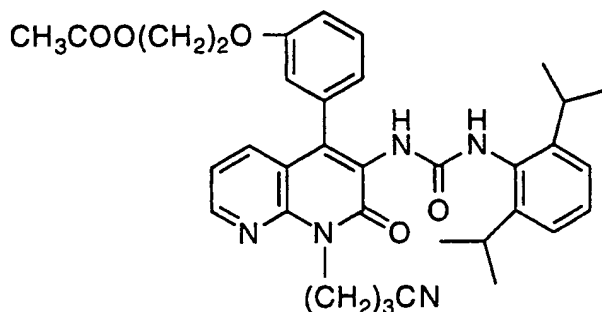
実施例 4 9

25

N- [1- (3-シアノプロピル) -4- {3- (2-アセトキシエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 67 -

5



10

実施例 41 と同様にして、N- {1- (3-シアノプロピル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと酢酸 2-プロモエチルから表題化合物を合成した。

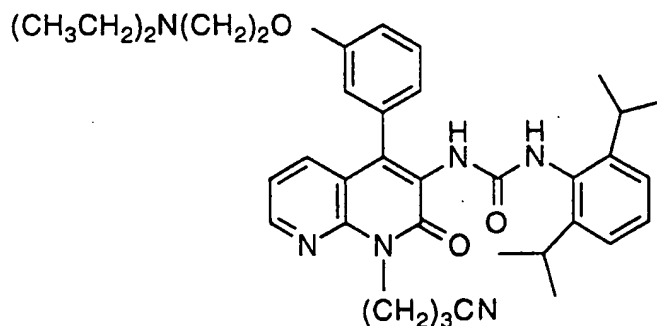
¹H-NMR δ (CD₃ OD) 8.60(1H, d, J=2.6Hz), 7.72(1H, d, J=6.3Hz), 7.46(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.07~7.25(5H, m), 6.98(2H, br), 4.78(2H, t, J=6.9Hz), 4.38(2H, t, J=5.0Hz), 4.22(2H, t, J=5.0Hz), 2.86~3.00(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.3Hz), 2.10~2.22(2H, m), 2.05(3H, s), 1.11(12H, brd, J=5.9Hz)

15

実施例 50

N- {1- (3-シアノプロピル) -4- {3- (2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル} -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

20



25

実施例 41 と同様にして、N- {1- (3-シアノプロピル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-

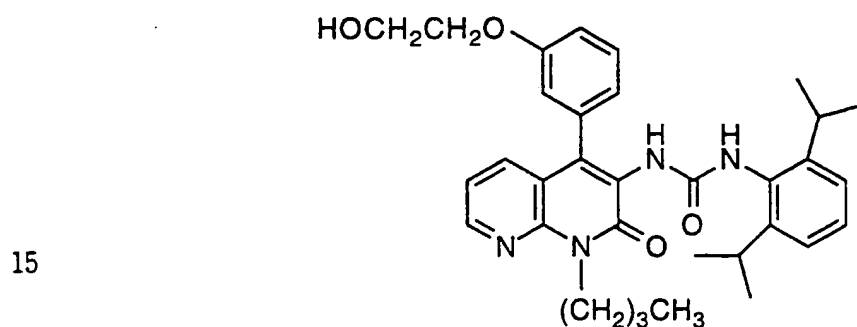
- 68 -

3-イル}-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-ジエチル
アミノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.58(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.06~7.22(5H, m), 6.96(2H, br),
5, 4.75(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=4\text{Hz}$), 2.92~3.04(4H, m), 2.69(4H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.12~2.02(2H, m), 1.06~1.12(18H, m)

実施例 5 1

N-[1-ブチル-4-{3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル}-1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,
10 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



N-[1-ブチル-4-{3-(2-アセトキシエトキシ)フェニル}-1,
2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,
6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 196 mg (0.33 mmol) のメタノール 1
20 0 ml 溶液に炭酸カリウム 11 mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。水を加え、酢
酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し
た。減圧下濃縮後、エーテル/ヘキサンで結晶化して表題化合物を 145 mg
(0.26 mmol) 得た。

mp 106-110°C

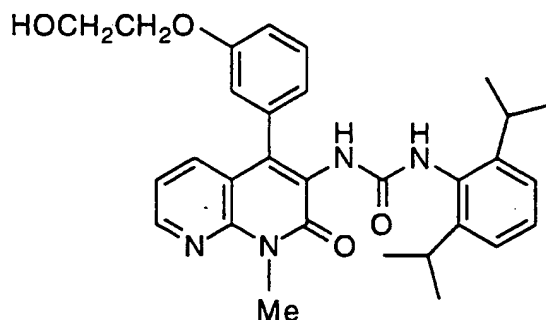
25 実施例 5 2

N-[1-メチル-4-{3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル}-1,

- 69 -

2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

5



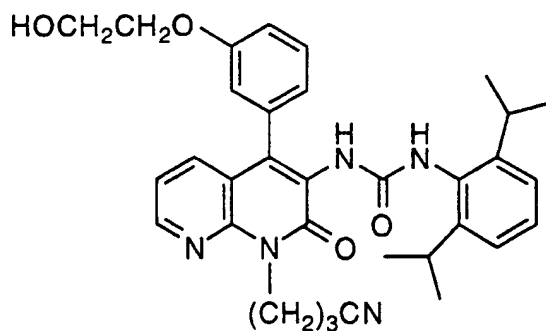
実施例 5 1 と同様にして、N-[1-メチル-4-{3-(2-アセトキシエトキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.53(1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$), 7.42(1H, m), 6.89~7.42(9H, m), 6.11(0.5H, br), 5.86(0.5H, br), 4.13(2H, br), 3.96(3H, br), 3.87(2H, br), 2.90~3.25(2H, br), 1.09~1.29(12H, m)

実施例 5 3

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-{3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



25

実施例 5 1 と同様にして、N-[1-(3-シアノプロピル)-4-{3-

- 70 -

(2-アセトキシエトキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

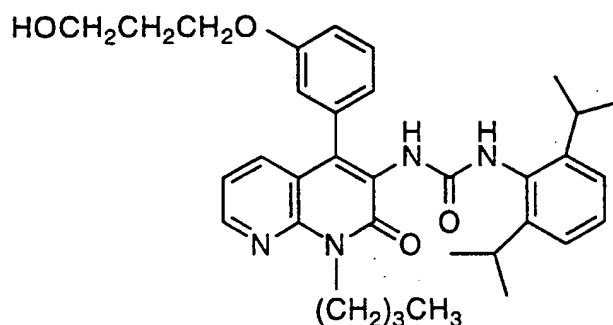
$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.60(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$),

5 7.45(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.07~7.25(5H, m), 6.95~6.98(2H, m), 4.78(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.08(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.87(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.93~3.04(2H, m), 2.60(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.12(12H, br)

実施例 5 4

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



20

N-[1-ブチル-4-{3-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 316 mg (0.48 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、ギ酸アンモニウム 91 mg (1.44 mmol)、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、10 時間加熱還流した。放冷後、セライロ濾過し、減圧化濃縮した。酢酸エチルに溶解し水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~

25 3%メタノール/クロロホルム) で精製し、エーテル/ヘキサンで結晶化して表題化合物を 85 mg (0.15 mmol) 得た。

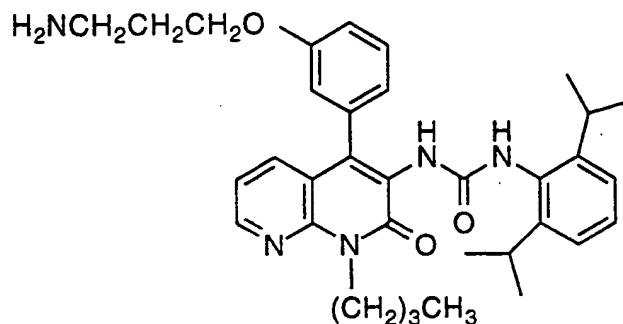
- 71 -

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.58(1H, dr), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06~7.20(5H, m), 6.95(2H, br), 4.63(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.96(2H, sep, $J=6.6\text{Hz}$), 1.99(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.78(2H, br), 1.47(2H, br), 1.10(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.02(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

5 実施例 5 5

N-[1-ブチル-4-{3-(3-アミノプロポキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

10



15 N-[1-ブチル-4-{3-(3-フタルイミドプロポキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 157mg (0.22mmol) のエタノール 10ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 100mg (2mmol)、を加え、室温にて 3 時間攪拌した。沈殿を濾別後、減圧下濃縮した。塩化メチレンを加え、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%メタノール/クロロホルム) で精製して表題化合物を 58mg (0.10mmol) 得た。

20

塩酸塩 mp 106-110℃

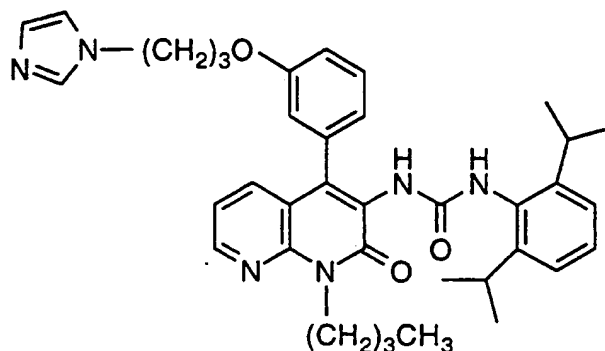
実施例 5 6

25 N-[1-ブチル-4-[3-{3-(1-イミダゾリル)プロポキシ}フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-

- 72 -

N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

5



10

イミダゾール 97 mg (1.43 mmol)、炭酸カリウム 246 mg (1.78 mmol)、ヨウ化ナトリウム 35 mg の DMF 20 ml 懸濁液に、室温にて N-[1-ブチル-4-{3-(3-クロロプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 700 mg (1.19 mmol) を加え、50~60℃にて 10 時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%メタノール/クロロホルム) で精製して、標題化合物を 286 mg (0.46 mmol) 得た。

15

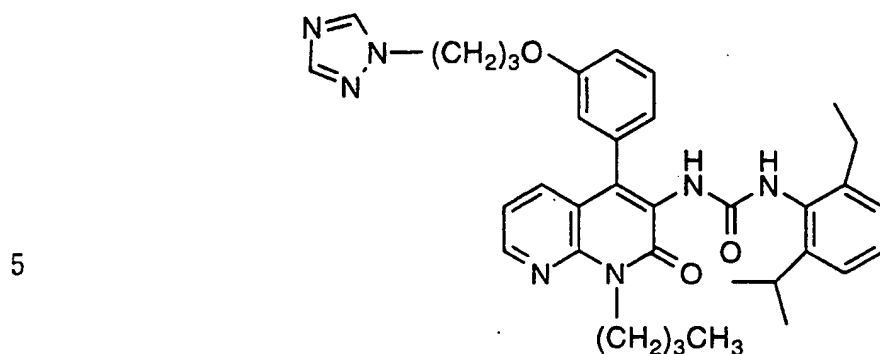
20

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.60(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.74(1H, s), 7.61(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.40(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.12~7.26(3H, m), 7.02~7.05(3H, m), 6.86~6.93(3H, m), 4.53(2H, br), 4.08~4.14(2H, m), 3.93(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.85~2.95(2H, m), 2.20(2H, br), 1.72(2H, br), 1.39~1.47(2H, m), 0.97~1.24(15H, m)

実施例 57

25

N-[1-ブチル-4-[3-{3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



実施例 56 と同様にして、N-[1-ブチル-4-{3-(3-クロロプロポキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと 1,2,4-トリアゾールから標題化合物を合成した。。

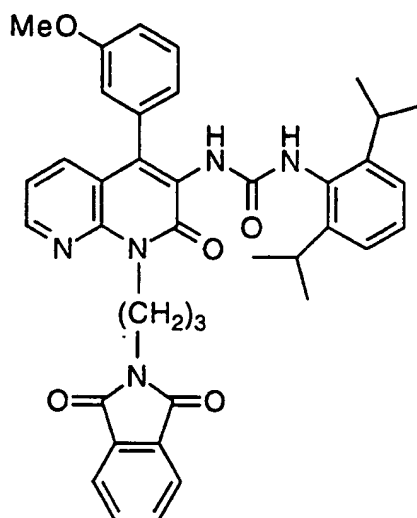
$$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CD}_3\text{OD)} \text{ 8.60(1H, d, J=3.0Hz), 8.43(1H, s), 7.96(1H, s),}$$
$$\text{7.71(1H, d, J=7.9Hz), 7.43(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 6.94}\sim\text{7.23(7H, m), 4.64(}$$
$$\text{2H, brt, J=4.6Hz), 4.44(2H, brt, J=4.4Hz), 4.03(2H, br), 2.90}\sim\text{3.05(2H, m),}$$
$$\text{2.37(2H, m), 1.75}\sim\text{1.85(2H, m), 1.45}\sim\text{1.56(2H, m), 0.99}\sim\text{1.11(15H, m)}$$

实施例 58

N-[1-(3-フタルイミドプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-
1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-
(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 74 -

5



10 N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウ
 レア 200 mg (0.43 mmol)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド 13
 3 mg (0.50 mmol) の DMF 10 ml 溶液に炭酸カリウム 114 mg (0.83
 mmol) を加え、50~60℃にて1時間攪拌した。放冷後、水に空け、酢酸エチ
 15 ルで抽出し、水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧
 下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3%メタノール/クロロ
 ホルム)で精製しヘキサンで結晶化して標題化合物を 229 mg (0.35 mmol)
 得た。

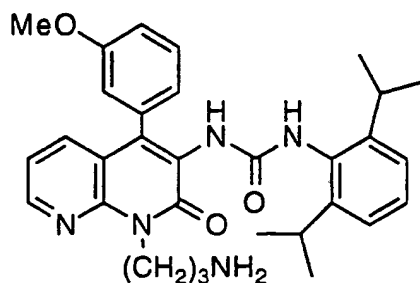
¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.40(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 7.78~7.96(4H, m)
 20 , 7.72(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.48(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz,), 7.04~7.27(5H,
 m), 6.93~7.02(2H, m), 4.66~4.78(2H, m), 3.90(2H, t, J=6.9Hz), 3.87(3H, s),
 3.02(2H, sept, J=6.6Hz), 2.17~2.35(2H, m), 1.13(12H, brd, J=6.6Hz)

実施例 59

N-[1-(3-アミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-
 25 -ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-
 -ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 75 -

5



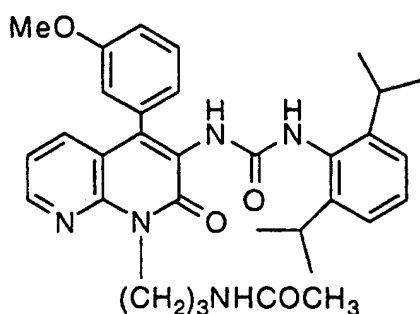
実施例 55 と同様にして、N-〔1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアから表題化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.40(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.78~7.96(4H, m), 7.72(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.04~7.27(5H, m), 6.93~7.02(2H, m), 4.66~4.78(2H, m), 3.90(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 3.02(2H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 2.17~2.35(2H, m), 1.13(12H, brd, $J=6.6\text{Hz}$)

実施例 60

15 N-〔1-(3-アセチルアミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



25 N-〔1-(3-アミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 50mg (0.1mmol) をピリジン 1ml に溶解

- 76 -

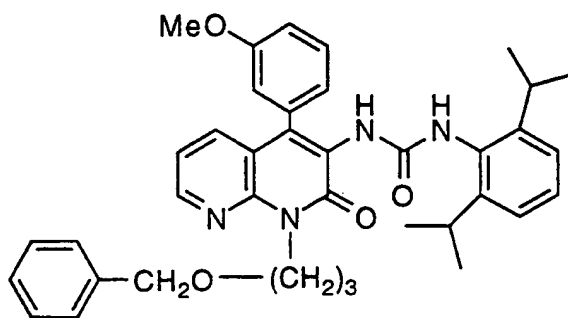
し、無水酢酸 0.5 ml を加え、40 分間攪拌した。減圧下濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィーにて精製して表題化合物を 49 mg (0.09 mmol) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.65 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 7.05~7.36 (5H, m), 6.95~7.03 (2H, m), 4.78 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.04 (2H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.00~2.18 (2H, m), 1.15 (12H, brd, $J=6.6\text{Hz}$)

実施例 6 1

N-[1-(3-ベンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



実施例 5 と同様にして、1-(3-ベンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.63 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.03~7.40 (10H, m), 6.90~7.00 (2H, m), 4.82 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.03 (2H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 2.18 (2H, m), 1.14 (12H, brd, $J=6.6\text{Hz}$)

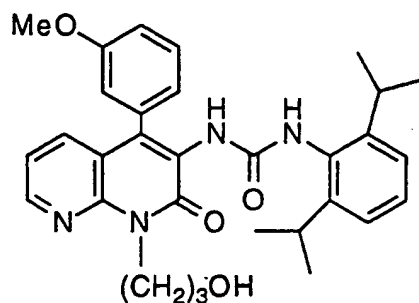
実施例 6 2

N-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 77 -

(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

5



N-[1-(3-ベンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 1.31 g (2.12 mmol) のエタノール 80 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 150 mg を加え水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。12 N 塩酸 1 ml を加え、更に 2 時間水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。セライロ濾過し、減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~3%メタノール/クロロホルム) で精製して表題化合物を 1.12 g (2.12 mmol) 得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.65(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 7.05~7.35(5H, m), 6.95~7.04(2H, m), 4.79(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 3.71(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.03(2H, sept, $J=6.3\text{Hz}$), 2.10(2H, m), 1.15(12H, brd, $J=6.3\text{Hz}$)

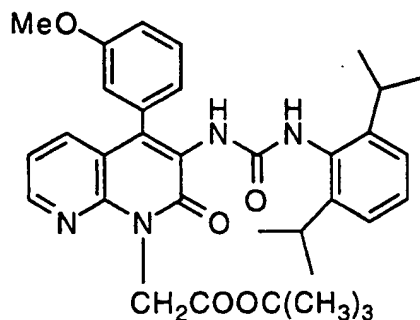
実施例 63

20

N-[1-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 78 -

5



10

実施例 58 と同様にして、N-〔4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジ
ヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジ
イソプロピルフェニル)ウレアとプロモ酢酸 *tert*-ブチルから表題化合物を
合成した。

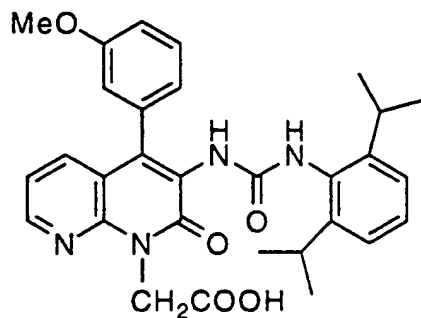
$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.59(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=$
7.9Hz, 1.9Hz), 7.51(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 6.95~7.35(7H, m), 5.32(2H, s),
3.88(3H, s), 2.93~3.12(2H, m), 1.53(9H, s), 1.14(12H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

実施例 64

15

N-〔1-カルボキシメチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジ
ヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジ
イソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



25

N-〔(1-*tert*-ブトキシカルボニルメチル)-4-(3-メトキシ
フェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イ
ル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 110mg (0.19

- 79 -

mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 1 ml (13 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下濃縮後、水で希釈し、4 N NaOH 水溶液で塩基性となし、酢酸エチルで洗浄した。水層を 2 N HCl 水溶液で酸性となし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。

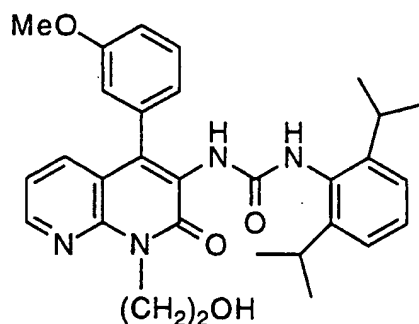
5 減圧下濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を 41 mg (0.77 mmol) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.50~8.65(1H, m), 7.78(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 6.96~7.38(7H, m), 5.40(2H, s), 3.88(3H, s), 2.92(2H, m), 1.14(12H, d, $J=6.3\text{Hz}$)

実施例 65

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



20 実施例 58 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと 2-ブロモエタノールから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.63(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 6.95~7.35(7H, m), 4.89(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.98(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 2.92~3.13(2H, m), 1.15(12H, d,

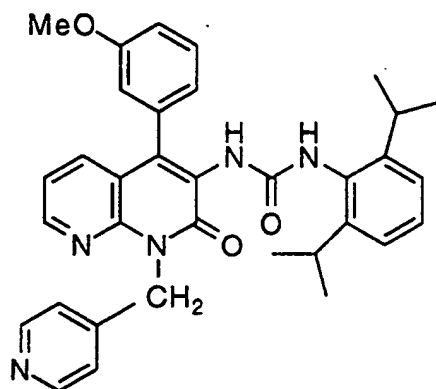
25

- 80 -

J=6.6Hz)

実施例 6 6

N-〔1-(4-ピリジルメチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



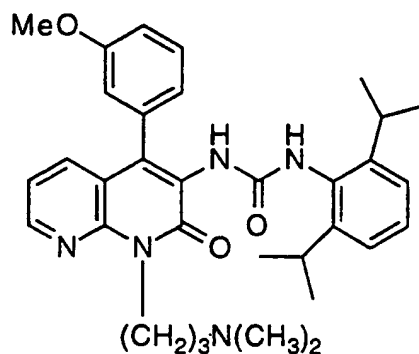
実施例 5 8 と同様にして、N-〔4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと 4-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD₃OD) 8.57(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 8.40~8.50(2H, m), 7.97(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.51(1H, dd, J=8.6Hz, 7.9Hz), 7.38~7.48(2H, m), 6.99~7.35(7H, m), 5.94(2H, s), 3.88(3H, s), 2.93~3.13(2H, m), 1.14(12H, d, J=6.3Hz)

実施例 6 7

N-〔1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 81 -



5

10

15

N-〔1-(3-アミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 100 mg (0.19 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に、30% HCl/エタノール溶液 1 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 46 mg (0.57 mmol)、ソジウムボロハイドライド 36 mg (0.57 mmol) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。水に空け、濃アンモニア水で塩基性となし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を 79 mg (0.14 mmol) 得た。

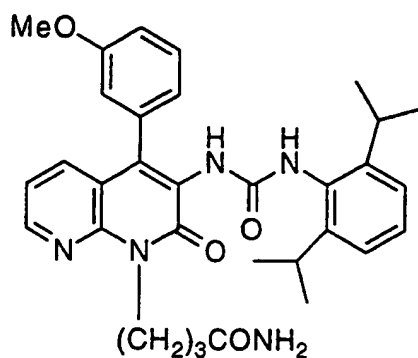
20

¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.65(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 7.77(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.49(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 6.95~7.35(7H, m), 4.65~4.78(2H, m), 3.87(3H, s), 2.95~3.10(2H, m), 2.52~2.68(2H, m), 2.37(6H, s), 2.00~2.15(2H, m), 1.15(12H, d, J=6.6Hz)

実施例 68

N-〔1-(3-アミノカルボニルプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

5



10

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 100 mg (0.19 mmol) のメタノールアセトン 3 ml 溶液に、10%炭酸ナトリウム水溶液 1 ml、30%過酸化水素 1 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を 96 mg (0.17 mmol) 得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.52~8.68(1H, m), 7.68~7.85(2H, m), 7.55~7.68(1H, m), 6.60~7.50(10H, m), 4.40~4.65(2H, m), 3.77(3H, s), 2.80~3.00(2H, m), 2.10~2.30(2H, m), 1.80~2.07(2H, m), 1.03(brs, 12H)

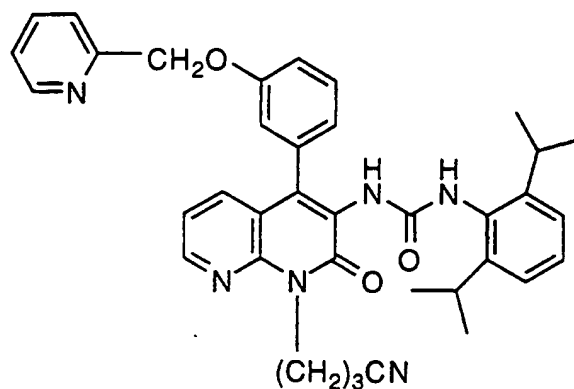
実施例 69

20

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-{3-(2-ピリジルメトキシ)フェニル}-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

- 83 -

5



10

実施例 41 と同様にして、N-〔1-（3-シアノプロピル）-4-（3-ヒドロキシフェニル）-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ウレアと 2-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

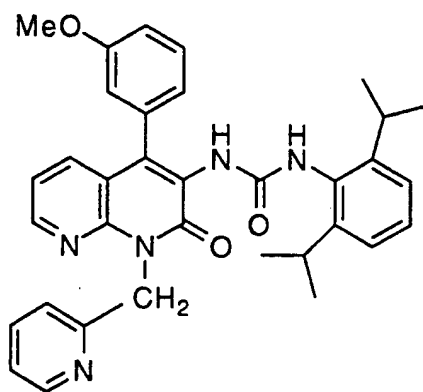
塩酸塩 mp 151-154℃

実施例 70

15

N-〔1-（2-ピリジルメチル）-4-（3-メトキシフェニル）-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ウレアの合成

20



25

実施例 58 と同様にして、N-〔4-（3-メトキシフェニル）-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-（2,6-ジイソプロピルフェニル）ウレアと 2-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物

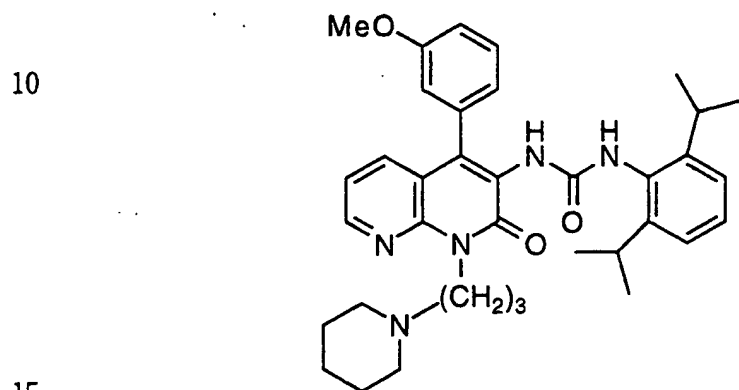
- 84 -

を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD) 8.50(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 8.44(1H, m), 7.72
~7.83(2H, m), 7.52(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.00~7.38(9H, m), 6.02(2H, s),
3.89(3H, s), 2.90~3.13(2H, m), 1.12(12H, brs)

5 実施例 7 1

N-[1-(3-ピペリジノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-
(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成



N-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩 422 mg (2.13 mmol) の
DMF 30 ml 溶液に、臭化ナトリウム 330 mg (3.20 mmol) を加え、約 12
0℃にて1時間攪拌後、約 20℃に冷却した。N-[4-(3-メトキシフェニ
20 N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレア 100 mg (0.21 mmol)、
炭酸カリウム 147 mg (1.06 mmol)、ヨウ化カリウム 35 mg (0.21 mmol
) を順次加え、約 50℃にて3時間攪拌した。臭化ナトリウム 660 mg (6.4
0 mmol) を追加し、約 80℃にて4.5時間攪拌後、冷却し水に空けた。酢酸エ
チルで抽出し、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下濃
25 縮後、分取用薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を 77 mg (0.1
2 mmol) 得た。

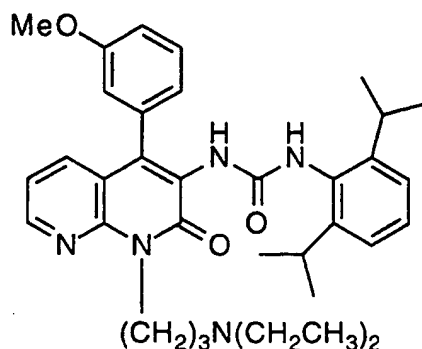
- 85 -

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.63(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$) , 7.76(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$) , 7.49(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$) , 6.95~7.30(7H, m), 4.71(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 2.95~3.12(2H, m), 2.40~2.80(6H, m), 2.00~2.20(2H, m), 1.40~1.80(6H, m), 0.95~1.30(12H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

5 実施例 7 2

N-〔1-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

10



15 実施例 7 1と同様にして、N-〔4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと3-ジエチルアミノプロピルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

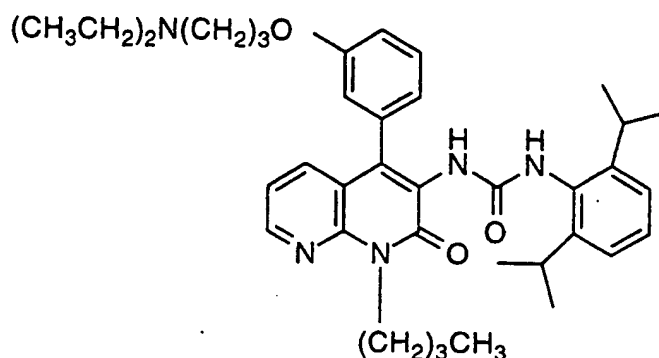
20 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD) 8.64(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$) , 7.76(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$) , 7.50(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$) , 6.93~7.33(7H, m), 4.71(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 2.95~3.10(2H, m), 2.85~2.93(2H, m), 2.80(4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00~2.20(2H, m), 1.00~1.30(18H, m)

実施例 7 3

25 N-〔1-ブチル-4-{3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 86 -

5



10

実施例 4 1 と同様にして、N-〔1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと 3-ジエチルアミノプロピルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

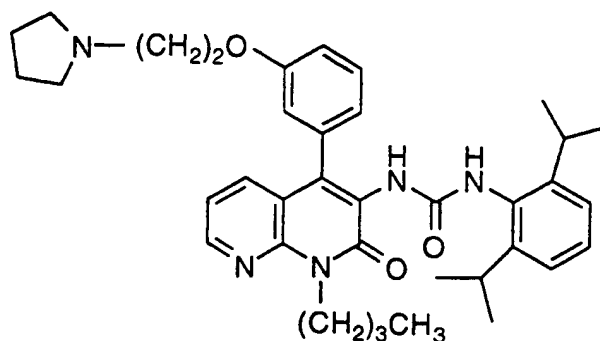
塩酸塩 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) 9.90(1H, brs), 8.50~8.70(1H, m), 7.80(1H, brs), 7.50~7.65(1H, m), 7.35~7.45(1H, m), 6.72~7.30(7H, m), 4.40~4.62(2H, m), 3.92~4.18(2H, m), 2.70~3.22(8H, m), 2.00~2.21(2H, m), 1.56~1.83(2H, m), 1.30~1.50(2H, m), 0.60~1.30(21H, m)

15

実施例 7 4

N-〔1-ブチル-4-〔3-{2-(1-ピロリジニル)エトキシ}フェニル〕-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

20



25

実施例 4 1 と同様にして、N-〔1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-

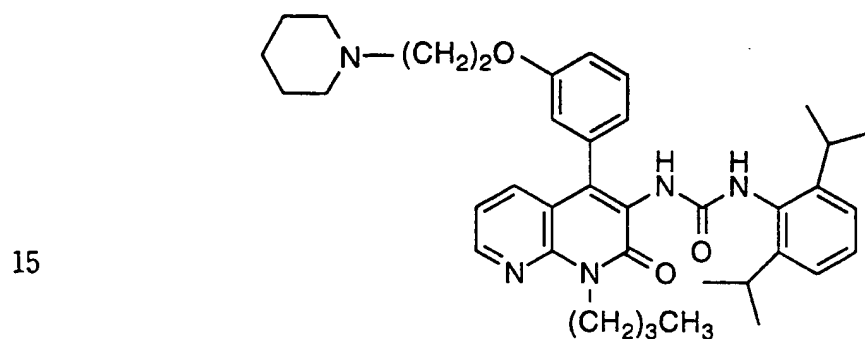
- 87 -

N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと 2 - (1-ピロリジニル) エチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

塩酸塩 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) 8.55~8.65(1H, m), 7.75~7.90(1H, m), 7.55~7.65(1H, m), 7.35~7.48(1H, m), 6.85~7.20(8H, m), 4.43~4.60(2H, m), 4.25~4.30(2H, m), 3.40~3.65(4H, m), 2.75~3.15(4H, m), 1.56~2.10(6H, m), 1.25~1.53(2H, m), 0.80~1.20(15H, m)

実施例 7 5

N - [1-ブチル-4- {3 - (2-ピペリジノエトキシ) フェニル} - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成



実施例 4 1 と同様にして、N - [1-ブチル-4- (3-ヒドロキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアと 2-ピペリジノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

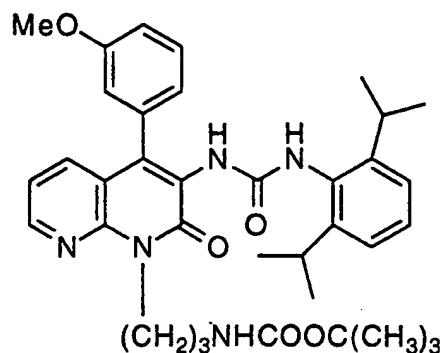
塩酸塩 mp 154 - 156 °C

実施例 7 6

N - [1- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) - 4- (3-メトキシフェニル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 88 -

5



10

実施例 58 と同様にして、N-〔4-（3-メトキシフェニル）-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ウレアと 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルイオダイドから表題化合物を合成した。

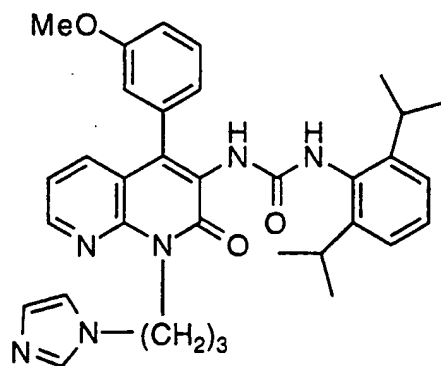
¹H-NMR δ (CD₃OD) 8.64(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.77(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz), 7.49(1H, dd, J=8.3Hz, 7.6Hz), 6.95~7.35(7H, m), 4.74(2H, t, J=6.9Hz), 3.87(3H, s), 3.20(2H, t, J=6.6Hz), 2.95~3.10(2H, m), 1.90~2.10(2H, m), 1.49(9H, s), 1.15(12H, brd, J=6.3)

15

実施例 77

N-〔1-〔3-（イミダゾール-1-イル）プロピル〕-4-（3-メトキシフェニル）-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-N'-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ウレアの合成

20



25

実施例 58 と同様にして、N-〔4-（3-メトキシフェニル）-1, 2-ジ

- 89 -

ヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと3-(イミダゾール-1-イル)プロピルプロマイド臭化水素酸塩から表題化合物を合成した。

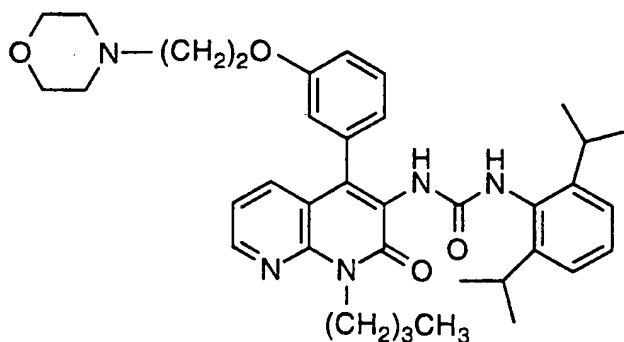
塩酸塩 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) 9.20(1H, brs), 8.57(1H, dd, J=

5 4.6Hz, 1.3Hz), 7.55~8.00(6H, m), 7.37~7.48(1H, m), 7.22~7.32(1H, m), 7.11~7.18(1H, m), 6.98~7.09(3H, m), 6.86~6.94(2H, m), 4.47~4.62(2H, m), 4.20~4.40(2H, m), 3.38(3H, s), 2.84~2.98(2H, m), 2.25~2.40(2H, m), 1.02(12H, d, J=5.9Hz)

実施例 7.8

10 N-[1-ブチル-4-{3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル}-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

15



20

実施例 4.1と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアと2-モルホリノエチルクロライド塩酸塩から表題化合物を合成した。

25

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD $_3$ OD) 8.64(1H, d, J=4.6Hz, 1.7Hz), 7.75(1H, d, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.48(1H, dd, J=8.2Hz, 7.9Hz), 6.95~7.20(7H, m), 4.60~4.70(2H, m), 4.21(2H, t, J=5.6Hz), 3.65~3.80(4H, m), 2.94~3.10(2H, m), 2.85(2H, t, J=5.6Hz), 2.52~2.70(4H, m), 1.70~1.93(2H, m), 1.43~1.65(2H, m), 1.14(12H,

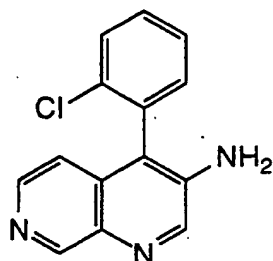
- 90 -

d, J=6.6Hz), 1.06(3H, t, J=7.3Hz)

参考例 1

3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-1,7-ナフチリジンの合成

5



10

(a) 2-ヒドロキシ-N-[α -(3-アミノ-4-ピリジル)-2-クロロベンジリデン] エチルアミンの合成

3-アミノ-4-(2-クロロベンゾイル) ピリジン 5.65 g (24 mmol)、2-メチルイミダゾール塩酸塩 4.7 g (40 mmol) 及びエタノールアミン 12.2 g

(200 mmol) の混合物を約 130℃ にて 5 時間加熱溶解した。放冷後水を加え析出した結晶を濾取した。酢酸エチルで再結晶して、標題化合物を 6.28 g (22 mmol) 淡黄色結晶として得た。

15

mp 175-178℃

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 8.18 (1H, s)、7.47~7.65 (6H, m)、7.24~7.27 (1H, m)、6.32 (1H, d, J=5.3 Hz)、4.73 (1H, t, J=5.6 Hz, D_2O 交換消失)、3.62~3.68 (2H, m)、3.17~3.30

20

(2H, m)

IR (KBr) 3387, 1614, 1434, 1308, 1239, 1055 cm^{-1}

(b) 2,2-ジエトキシ-N-[α -(3-アミノ-4-ピリジル)-2-クロロベンジリデン] エチルアミンの合成

25

2-ヒドロキシ-N-[α -(3-アミノ-4-ピリジル)-2-クロロベンジリデン] エチルアミン 6.28 g (22 mmol)、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール 10 g (75.1 mmol) 及び酢酸 3 ml のエタノール 150 ml 溶液を 30 時

- 91 -

間加熱還流した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール：クロロホルム 1 : 9）で精製して、標題化合物を 4.27 g (11.9 mmol) 淡黄色固体として得た。

5 mp 94-95°C

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.18 (1H, s)、7.74 (1H, d, $J=5.28$)、7.35~7.51 (3H, m)、7.07~7.13 (1H, m)、6.64 (2H, br s)、6.50 (1H, d, $J=5.0 \text{ Hz}$)、4.88 (1H, dd, $J=5.9 \text{ Hz}$, 5.3 Hz)、3.33~3.76 (6H, m)、1.21 (3H, t, $J=7.0$)、1.20 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$)

IR (KBr) 3393, 2978, 1608, 1594, 1429, 1236 cm^{-1}

(c) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-1, 7-ナフチリジンの合成

2, 2-ジエトキシー-N-[α -(3-アミノ-4-ピリジン)-2-クロロベンジリデン] エチルアミン 4.00 g (11.17 mmol) を 10% 塩化水素/エタノール溶液 60 ml に溶解し 5 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール：クロロホルム 1 : 19）で精製して標題化合物を 0.99 g (3.87 mmol) 無色固体として得た。

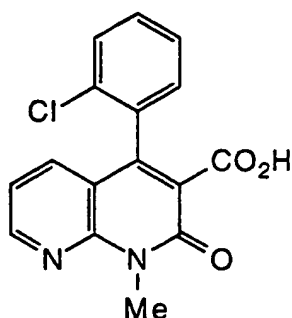
$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.30 (1H, s)、7.86 (1H, dd, $J=5.3 \text{ Hz}$, 0.7 Hz)、7.27~7.50 (5H, m)、6.95 (1H, d, $J=5.3 \text{ Hz}$)、6.28 (2H, br)

参考例 2

25 4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

- 92 -

5



(a) エチル 4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ
 ソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

10 2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)ピリジン3.91 g (16.8mmol)、ジ
 エチルマロネート4.04 g (25.2mmol) 及びピリジン0.33 g (4.2mmol) の混合物
 を約170℃にて5時間加熱した。放冷後、析出した結晶をエタノールで再結晶
 して、標題化合物を4.73 g (14.4mmol) 無色結晶として得た。

mp 218-221℃

15 ¹H-NMR δ (CDCl₃) 11.53 (1H, br s)、8.76 (1H, dd, J
 =5.0 Hz, 1.32 Hz)、7.26~7.57 (5H, m)、7.17 (1H, dd, J=7.
 9 Hz, 5.0 Hz)、4.04-4.17 (2H, m)、0.97 (3H, t, J=7.0
 Hz)

IR (KBr) 1739, 1667, 1613, 1568, 1466, 1425, 1375cm⁻¹

20 (b) エチル 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒド
 ロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

エチル 4-(2-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,
 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート4.50 (13.7mmol) のN,N-ジメチル
 ホルムアミド50ml溶液に水素化ナトリウム(60%油性)547mg (13.7mg)
 を室温にて加え、0.5時間攪拌した。ヨウ化メチル1.9 g (13.7mmol) を0℃~
 25 5℃にて加え、同温度で0.5時間、室温にて5時間攪拌後、水に空け酢酸エチル
 で抽出した。水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧下で濃

- 93 -

縮して標題化合物を4.60 g (13.4mmol) 得、精製することなく次反応に供した。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.65 (1 H, dd, $J=4.6 \text{ Hz}$, 1.7 Hz)、
7.29~7.56 (5 H, m)、7.10~7.15 (1 H, m)、4.07~4.13 (2 H, m)、
3.92 (3 H, s)、0.98 (3 H, t, $J=7.0 \text{ Hz}$)

- 5 (c) 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート4.6 g (13.4mmol) のエ
タノール20ml溶液に水酸化ナトリウム2.1 g (52.5mmol) を加え0.5時間加熱
10 還流した。水で希釈後、2 N塩酸水溶液でpH 4 となし、酢酸エチルで抽出し
た。飽和食塩水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。析出し
た結晶を酢酸エチルで再結晶して、標題化合物を3.52 g (11.2mmol) 無色結晶と
して得た。

mp 178-180°C

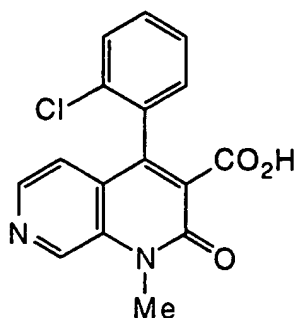
- 15 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.80 (1 H, dd, $J=4.6 \text{ Hz}$, 2.0 Hz)、
7.39~7.57 (4 H, m)、7.24~7.29 (1 H, dd, $J=7.9 \text{ Hz}$, 4.6
 Hz)、7.11 (1 H, dd, $J=7.9 \text{ Hz}$, 2.0 Hz)、4.07 (3 H, s)
IR (KBr) 1747, 1612, 1576, 1472, 1446, 1342cm^{-1}

参考例 3

- 20 1-メチル-4-(2-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-
1, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

- 94 -

5



参考例 2 と同様にして合成した。

mp 250℃以上

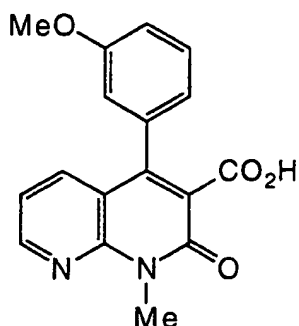
$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) 9.08 (1H, s)、8.41 (1H, d, $J=5.3$ Hz)、7.50~7.69 (3H, m)、7.40 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, 1.7 Hz)、6.86 (1H, d, $J=5.3$ Hz)、3.82 (3H, s)

IR (KBr) 1722, 1657, 1434, 1295, 1251 cm^{-1}

参考例 4

1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

20



参考例 2 と同様にして合成した。

mp 196-197℃

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl $_3$) 8.77 (1H, dd, $J=4.6$ Hz, 2.0 Hz)、7.66 (1H, dd, $J=8.3$, 2.0 Hz)、7.44 (1H, t, $J=8.3$ Hz)、7.22~7.25 (1H, m)、7.01~7.05 (1H, m)、6.70~6.78 (2H, m)、

- 95 -

4.04 (3 H, s) , 3.83 (3 H, s)

I R (K B r) 1734, 1624, 1604, 1573, 1462, 1249cm⁻¹

参考例 5

5 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナ
フチリジン - 3 - カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

¹H - NMR δ (C D C l₃) 8.84(1H, d, J=3.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.2Hz),
7.46(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz) , 7.28~7.33(1H, m), 7.05(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz)
, 6.73~6.80(2H, m), 3.84(3H, s)

10 参考例 6

1 - プチル - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

15 ¹H - NMR δ (C D C l₃) 8.76(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz) , 7.65(1H, dd, J=
7.9Hz, 2.0Hz) , 7.43(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz) , 7.22(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz) ,
7.02(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz) , 6.70~6.78(2H, m), 4.68~4.74(2H, m), 3.82(3H,
s), 1.77~1.88(2H, m), 1.45~1.59(2H, m), 1.03(3H, t, J=7.3Hz)

参考例 7

20 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒ
ドロ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

¹H - NMR δ (C D C l₃) 8.76(1H, dd, J=4.6Hz, 2.0Hz) , 7.65(1H, dd, J=
7.9Hz, 2.0Hz) , 7.43(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz) , 7.23(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz) ,
7.03(1H, dd, J=7.9Hz, 2.6Hz) , 6.71~6.79(2H, m), 4.99(2H, t, J=6.0Hz), 3.88(
25 2H, t, J=6.0Hz), 3.83(3H, s), 3.42(3H, s)

参考例 8

1-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.73(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$), 6.99~7.04(1H, m), 6.70~6.78(2H, m), 6.27(1H, br), 3.82(3H, s), 1.73(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

参考例 9

- 10 1-メチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

- 15 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.76(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 3.89(3H, s)

参考例 10

1-(3-シアノプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様にして合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.76(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.25~7.29(1H, m), 7.03(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 4.86(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.83(3H, s), 2.56(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.29(2H, m)

参考例 11

- 25 1-メチル-4-(2-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ

- 97 -

- 1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.75(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.44~7.51(1H, m), 7.23(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 6.98~7.13(3H, m), 4.04(3H, s), 1.70(3H, s)

参考例 1 2

1-ペンチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.76(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 4.70(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.84(2H, br), 1.46(4H, br), 0.95(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$)

参考例 1 3

15 1-(3-メチルブチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.76(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 4.73(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 1.67~1.84(3H, m), 1.06(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

参考例 1 4

25 1-ブチル-4-(2-ピリジル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

参考例 2 と同様に合成した。

- 98 -

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.80(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.76(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.45(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.55~7.59(2H, m), 7.45~7.50(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 4.73(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.78~1.89(2H, m), 1.46~1.59(2H, m), 1.07(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

5 参考例 15

1-(3-ベンジルオキシプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成
参考例 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$ 8.74(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.20~7.37(5H, m), 7.21(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 6.60~6.75(2H, m), 4.87(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.51(2H, s), 3.82(3H, s), 3.69(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.19(2H, dd, $J=7.3\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$)

発明の効果

15 本発明のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩はウサギ肝臓より調製した標品及び、ラット腹腔内由来マクロファージにおいて A C A T 活性を強力に阻害する。従って、血中脂質低下剤としてのみならず、動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防、治療に有用である。

20 本発明化合物の A C A T 阻害活性の評価は以下の方法で実施される。

実験例

1. ウサギ肝臓より調製した標品における A C A T 阻害活性の測定

酵素標本 A C A T は文献 (J. Lipid. Research, 30, 681-690, 1989) に記載の方法に従って、1 カ月間 1 % コレステロール食を負荷したニュージーランド白
25 ウサギの肝臓より調製した。A C A T 活性は、文献 (J. Lipid. Research, 24, 1127-1134, 1983) に記載の方法に準じた方法に従って、放射活性体の [^3H]

- 99 -

C) オレオイル-C o A と肝臓ミクロソーム画分中に含まれる内因性のコレステロールを用いて、生成したラベル化コレステロールオリエイトの放射活性より酵素活性を算出した。得られた結果を表 1 に示す。

表 1

被験化合物 (実施例No.)	A C A T 阻害率 (%) 1 0 ⁻⁶ M
4	8 7
6	8 2

5

2. ラット腹腔内由来マクロファージにおける A C A T 阻害活性の測定

ラット腹腔内由来マクロファージは文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載の方法に従って調製した。A C A T 活性は、上記文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載された方法に準じた方法に従って、放射活性体の [9、1 0 - H] オレイン酸と文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1213, 127-134, 1994) に記載の方法に従って再構成したリポソーム中に含まれる外因性のコレステロールを用いて生成したラベル化コレステリルオリエイトの放射活性により酵素活性を算出した。得られた結果を表 2 に示す。

10

15

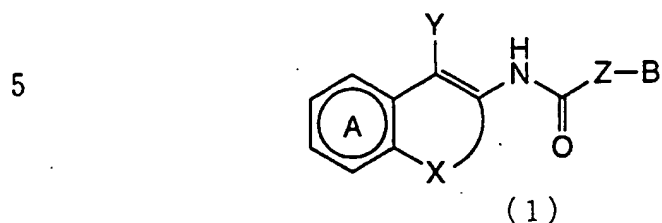
表 2

被験化合物 (実施例No.)	A C A T 阻害率 (%) 1 0 ⁻⁶ M
4	8 8
7	9 4

- 100 -

請 求 の 範 囲

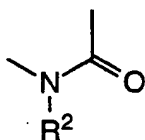
1. 一般式 (1)



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいピリジン環、

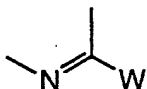
Xは、式

10



(式中、 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す) または式

15



〔式中、Wは水素原子または式 $-OR^1$ (R^1 はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、または置換アルキニル基)を表す〕で示される基、

20

Zは結合手、 $-NH-$ 、炭素原子数1もしくは2のアルキレン基または $-CH=CH-$ 、

Yはアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基または置換芳香族基、

25

Bはアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す〕で

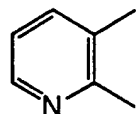
- 101 -

示されるナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

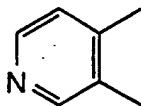
2. Zが-NH-である請求の範囲1記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

3. 環Aが式(a)、(b)または(c)

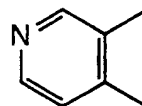
5



(a)



(b)

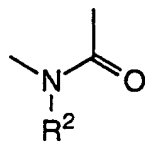


(c)

のいずれかで示される基である請求の範囲1または2記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

10

4. Xが式



(式中、R² は請求項1と同じ意味を表す)

15

で示される基である請求の範囲記載3のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

5. Bが芳香族基または置換芳香族基である請求の範囲4記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

6. Yが芳香族基または置換芳香族基である請求の範囲5記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

20

7. R² がアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、または置換アルケニル基である請求の範囲6記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

8. Yが低級アルコキシ基で置換されたフェニル基である請求の範囲7記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

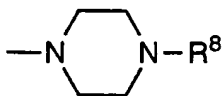
25

9. Yが置換されたフェニル基であって、該置換基が式-D¹-E-F {D¹ は、結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式-NR³- (R³ は水素原子もしくは低級

- 102 -

アルキル基を表す)を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～6の
 2価の炭化水素基もしくはフェニレン基を表し、Fは、水酸基、カルボキシル
 基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原
 子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ
 5 基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニ
 ル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミ
 ド基、ヘテロアリール基、式

$-NR^4 R^5$ (R^4 および R^5 は互いに独立して、水素原子もしくは低級アルキル
 基を表すか、または R^4 および R^5 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子
 10 とともに、環中にさらに $-NR^8 -$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル
 基、またはベンジル基)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい飽和5ないし
 7員環の環状アミノ基を表す)、もしくは式 $-C(=O)NR^4 R^5$ (R^4 、 R^5 は
 前記と同じ)を表す)で示される基である請求の範囲7記載のナフチリジン誘導体
 またはその酸付加塩。

15 10. Yが、式 $-D^1 - E - F$ (D^1 および Eは請求の範囲9と同じ意味を表し、
 Fは  (R^8 は請求の範囲9と同じ意味を表す))で示される
 基で置換されたフェニル基である請求の範囲9記載のナフチリジン誘導体または
 その酸付加塩。

20 11. D^1 が酸素原子である請求の範囲9記載のナフチリジン誘導体またはその酸
 付加塩。

12. Fが水酸基、ヘテロアリール基、もしくは式 $-NR^4 R^5$ (R^4 および R^5
 は請求の範囲9と同じ意味を表す)で示される基である請求の範囲11記載のナ
 フチリジン誘導体またはその酸付加塩。

25 13. 環Aが無置換のピリジン環である請求の範囲7、8、9、11または12
 記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩。

- 103 -

14. 請求の範囲1から13のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を含有する医薬。

5 15. 請求の範囲1から13のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有するアシルC o A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤。

16. 請求の範囲1から13のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化の治療のための医薬組成物。

10 17. 高脂血症または動脈硬化の治療のための医薬組成物を製造するための請求の範囲1から13のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩の使用。

18. 請求の範囲1から13のいずれかに記載のナフチリジン誘導体またはその酸付加塩をヒトに投与することからなる高脂血症または動脈硬化を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/04, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/04, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-501025, A (Pfizer Inc.), February 3, 1994 (03. 02. 94) & WO, 92/19614, A & EP, 590094, A	1 - 17
A	JP, 3-223254, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), October 2, 1991 (02. 10. 91) & EP, 421456, A & US, 5223513, A	1 - 17
A	JP, 3-181465, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), August 7, 1991 (07. 08. 91) & WO, 91/9017, A & EP, 505565, A & US, 5362742, A	1 - 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 30, 1996 (30. 07. 96)

Date of mailing of the international search report

August 6, 1996 (06. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01429

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 pertains to methods for treatment of the human body
by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 471/04, A 61 K 31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 471/04, A 61 K 31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C a s O n l i n e

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-501025, A (ファイザー・インコーポレイテッド) 03. 2月. 1994 (03. 02. 94) &WO, 92/19614, A&EP, 590094, A	1-17
A	J P, 3-223254, A (武田薬品工業株式会社) 02. 10月. 1991 (02. 10. 91) &EP, 421456, A&US, 5223513, A	1-17
A	J P, 3-181465, A (武田薬品工業株式会社) 07. 8月. 1991 (07. 08. 91) &WO, 91/9017, A&EP, 505565, A&US, 5362742, A	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 07. 96

国際調査報告の発送日

06.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵



4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の身体の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。